

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891594 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.02.17

(54) АНТИТЕЛА К IL-17C

(31) 16156582.5; 16156651.8

(32) 2016.02.19; 2016.02.22

(33) EP

(86) PCT/EP2017/053592

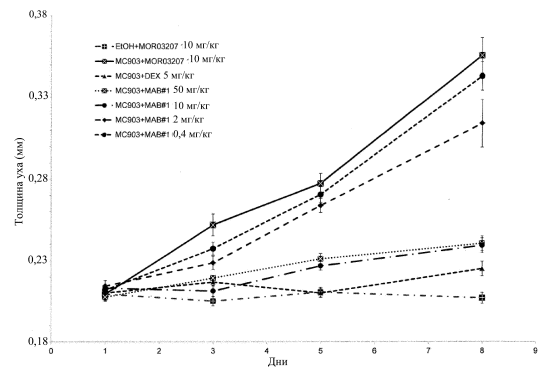
(87) WO 2017/140831 2017.08.24

(71) Заявитель:
МОРФОСИС АГ (DE); ГАЛАПАГОС
НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Хас Ян Доминик, Клаттиг Йюрген
(DE), Вандегинсте Ник Эрнест Рене
(BE)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает антитела или фрагменты антител, которые связываются с IL-17C человека. В частности, оно относится к антителам или фрагментам антител, которые характеризуются комбинированными полезными свойствами и, таким образом, являются применимыми для лечения людей, например, с атопическим дерматитом или псориазом.



201891594 A1

201891594 A1

Антитела к IL-17C

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к антителам или фрагментам антител, которые взаимодействуют с IL-17C человека. Настоящее изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, векторам и клеткам-хозяевам, способным экспрессировать указанные антитела или их фрагменты, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные антитела или их фрагменты, и к вариантам применения указанных антител или их фрагментов для лечения определенных заболеваний.

Предпосылки изобретения

IL-17C представляет собой секретируемый гомодимер из семейства белков IL17. *In vitro* было показано, что IL-17C стимулирует высвобождение TNF- α и IL-1 β из моноцитов линии THP-1 (Li *et al.* (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 773-8). IL-17C может индуцировать экспрессию мРНК, кодирующей воспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6 и IL-23, в клетках перитонеального экссудата (PEC) и в линии клеток 3T3 (Yamaguchi *et al.* (2007) J. Immunol 179, 7128-36).

Роль IL-17C в качестве провоспалительного цитокина, играющего важную роль в иммунологической защите, была изложена в нескольких исследованиях (Chang *et al.* (2011) Immunity 35, 611–621, Song *et al.* (2011) Nature Immunology 12, 12, Ramirez-Carrozzi *et al.* (2011) Nature Immunology 12, 12). Также недавно была показана потенциальная роль в прогрессировании конкретных опухолей и раковых тканей (Xinyang Song (2014) Immunity 40, 140–152).

Недавно в патентном документе WO 2013/057241 с помощью эксперимента установили, что ингибирование IL-17C является перспективным подходом в лечении воспалительных нарушений. Тем не менее, соответствующие антитела, используемые в патентном документе WO 2013/057241, являются суррогатными антителами, специфичными в отношении IL-17C мыши, но было показано, что они вообще не являются реактивными в отношении IL-17C человека. Помимо этого, уже были

предложены дополнительные антитела, являющиеся антагонистами по отношению IL-17C, (например, в патентном документе WO 1999/060127), но они являются или поликлональными сыворотками, или суррогатными антителами, которые специфически связывают только IL-17C мыши.

Соответственно, существует необходимость в изучении и выявлении антител, которые связывают IL-17C человека для уменьшения тяжести обусловленных IL-17C заболеваний или нарушений у человека.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении представлены новые антитела и фрагменты антител. Антитела и фрагменты антител, раскрытые в данном документе, связывают IL-17C человека и также перекрестно реагируют с IL-17C от макака-крабоеда и мышей. Кроме того, раскрытые антитела ингибируют связывание IL-17C с его рецептором среди соответствующих видов – человека, мыши и макака-крабоеда, – при концентрации IC₅₀, составляющей 80 пМ или меньше. Как раскрыто и подтверждено в примерах в данном документе, доказано, что указанные антитела являются эффективными в разных мышинных моделях *in vivo* атопического дерматита и псориаза.

Таким образом, раскрытые антитела или фрагменты антител являются наилучшими в плане эффективности и обеспечивают подходящие и перспективные соединения для лечения людей, например, с атопическим дерматитом или псориазом.

Настоящее изобретение предусматривает антитела или фрагменты антител, которые связывают IL-17C человека, имеющие участки CDR, согласно таблице 1 настоящего описания. Настоящее изобретение также предусматривает специфические антитела или фрагменты антител, имеющие переменный участок тяжелой цепи, переменные участки CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности согласно таблице 1 настоящего описания.

Настоящее изобретение также предусматривает специфические антитела или фрагменты антител, которые конкурируют со специфическими антителами или фрагментами антител, раскрытыми в данном документе. Настоящее изобретение также предусматривает специфические антитела или фрагменты антител, которые связываются с тем же самым эпитопом, что и специфические антитела или фрагменты антител, раскрытые в данном документе.

Настоящее изобретение также предусматривает выделенные антитела или фрагменты антител по настоящему изобретению для применения в медицине.

Настоящее изобретение также предусматривает способы лечения субъекта, страдающего от нарушения, такого как воспалительное нарушение, путем введения указанному субъекту эффективного количества антител или фрагментов антител по настоящему изобретению. Предпочтительно указанный субъект является человеком.

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтические композиции, содержащие выделенные антитела или фрагменты антител по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также обеспечивает нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела или фрагменты антител по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предусматривает векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела или фрагменты антител по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также предусматривает клетку-хозяина, содержащую вектор или нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела или фрагменты антител по настоящему изобретению.

Заявленные антитела или фрагменты антител являются полезными. Более того, заявленный способ является полезным для определения таких антител или фрагментов.

Заявленные антитела или фрагменты антител используются для изменения биологической активности IL-17C человека. В частности, заявленные антитела или фрагменты антител предназначены для терапевтического применения, как, например, для лечения воспалительных нарушений, таких как, например, ревматоидный артрит, псориаз, воспаление легких, COPD, и/или для лечения атопического дерматита (AD), в том числе AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1: дозозависимое предупреждение утолщения уха, вызванного местным нанесением MC903 на кожу уха, с помощью MAB#1.

Данные выражены в виде средних значений \pm стандартная ошибка среднего (SEM) (n=8 на группу). Статистическую значимость относительно MC903+MOR03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. (DEX: дексаметазон; EtOH: этанол)

Фигура 2: дозозависимое уменьшение воспаления уха, вызванного местным нанесением MC903 на кожу уха, с помощью MAB#1.

Воспаление уха оценивали в день 5, используя визуализацию in vivo. Левая панель: количественная оценка интенсивности сигнала в ушах. Отдельные точки данных (n=8 на группу) представляют усредненную интенсивность

для обеих ушей; данные также показаны в виде средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно MC903+MOR03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. Правая панель: репрезентативные изображения мышинных ушей от животных из разных групп лечения получали с помощью устройства Bruker In-vivo Xtreme Imager через 24 ч. после инъекции зонда Prosense 680. (DEX: дексаметазон; EtOH: этанол)

Фигура 3: дозозависимое уменьшение утолщения эпидермального и дермального слоев кожи, вызванного местным нанесением MC903 на кожу уха, с помощью MAB#1.

Данные представлены в виде отдельных точек данных (n=8 на группу) и средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно MC903+MOR03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. Левая панель: данные по толщине эпидермиса; правая панель: данные по толщине дермы.

Фигура 4: дозозависимое ингибирование MC903-опосредованного повышения экспрессии TSLP и IL-33 в ухе и уровней TARC в плазме крови с помощью MAB#1.

Данные представлены в виде отдельных точек данных (n=8 на группу) и средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно группы MC903+MOR03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Верхняя левая панель: данные по экспрессии белка TSLP в ухе; нижняя левая панель: данные по экспрессии белка IL-33 в ухе; верхняя правая панель: данные по уровням белка TARC в плазме крови.

Фигура 5: дозозависимое уменьшение утолщения уха, вызванное местным нанесением MC903 на кожу уха, с помощью терапевтического введения MAB#1.

Данные выражены в виде средних значений \pm SEM (n=10 на группу). Статистическую значимость относительно MC903+MOR03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. DEX: дексаметазон; EtOH: этанол.

Фигура 6: дозозависимое уменьшение воспаления уха, вызванного местным нанесением MC903 на кожу уха, с помощью терапевтического введения MAB#1.

Воспаление уха оценивали в день 12 с использованием визуализации *in vivo*, и при этом интенсивность сигнала в ушах представлена графически. Отдельные точки данных (n=10 на группу) представляют среднюю интенсивность для обеих ушей; данные также показаны в виде средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно MC903+MOR03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. DEX: дексаметазон; EtOH: этанол.

Фигура 7: дозозависимое уменьшение утолщения эпидермального и дермального слоев кожи, вызванного местным нанесением МС903 на кожу уха, с помощью терапевтического введения МАВ#1.

Данные представлены в виде отдельных точек данных (n=10 на группу) и средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно МС903+МОР03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Левая панель: данные по толщине эпидермиса; правая панель: данные по толщине дермы. DEX: дексаметазон; EtOH: этанол.

Фигура 8: дозозависимое снижение инфильтрации дермы эозинофилами, Т-клетками и тучными клетками с помощью терапевтического введения МАВ#1.

Данные представлены в виде отдельных точек данных (n=10 на группу) и средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно МС903+МОР03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Верхняя левая панель: данные по эозинофилам; верхняя правая панель: данные по тучным клеткам; нижняя левая панель: данные по Т-клеткам. DEX: дексаметазон; EtOH: этанол.

Фигура 9: снижение экспрессии IL-33, IL-4 и S100A9, которая была по прежнему повышена в день 16 (11 дней после прекращения нанесения МС903), с помощью терапевтического введения МАВ#1.

Данные представлены в виде отдельных точек данных (n=10 на группу) и средних значений (горизонтальные линии) \pm SEM. Статистическую значимость относительно группы МС903+МОР03207 рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Верхняя левая панель: данные по экспрессии мРНК S100A9 в ухе; нижняя левая панель: данные по экспрессии мРНК IL-4 в ухе; верхняя правая панель: данные по уровням белка IL-33 в ухе.

Фигура 10: снижение макроскопических клинических признаков AD-подобного воспаления в спонтанной и хронической модели чешуйчатого хвоста с помощью МАВ#1.

Клиническую оценку в баллах воспаления кожи для каждой мыши проводили в начале (неделя 0) и в конце (неделя 6) обработки. Данные представляют собой среднее значение \pm SD для каждой группы обработки (n=8 на группу). Статистическую значимость относительно группы, обработанной изотипическим антителом, рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Фигура 11: снижение подобного экзематозному воспалению глазных век в спонтанной и хронической модели чешуйчатого хвоста с помощью МАВ#1.

Воспаление кожи век оценивали в баллах в конце обработки (неделя 6). Данные представляют собой среднее значение \pm SD для каждой группы обработки (n=8 на группу). Статистическую значимость относительно группы, обработанной изотипическим антителом, рассчитывали с использованием дисперсионного анализа и апостериорного множественного сравнения Даннета: (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к ряду антител или фрагментов антител, которые распознают IL-17C человека.

Определения

Термин "IL-17C" относится к белку, известному как интерлейкин 17C.

IL-17C человека имеет следующую аминокислотную последовательность (UniProt Q9P0M4):

```
MTLLPGLLFLTWLHTCLAHHDPSLRGHPHSHGTPHCYSAEELPLGQAPPHELLA  
RGAKWGWQALPVALVSSLEAASHRGRHERPSATTQCPVLRPEEVLEADTHQR  
SISPWRYRVDTDEDYRYPQKLAFAECLCRGCIDARTGRETAALNSVRLLQSLLV  
LRRRPCSRDGSGLPTPGAFAFHTEFIHVPVVGCTCVLPRSV (SEQ ID No.: 1)
```


IL-17C мыши имеет следующую аминокислотную последовательность (UniProt Q8K4C5):

MSLLLLGWLPTGMTHQDPPSWGKPRSHRTLRCYSAEELSHGQAPPHLLTRS
ARWEQALPVALVASLEATGHRRQHEGPLAGTQCPVLRPEEVLEADTHERSIS
PWRYRIDTDENRYPQKLAVAECLECRGCINAKTGRETAALNSVQLLQSLLVLR
QPCSRDGTADPTPGSFAFHTEFIRVPVGCTCVLPRSTQ (SEQ ID No.: 2)

IL-17C макака-крабоеда имеет следующую аминокислотную последовательность (XP_005592825.1):

MTELLPGLLFTWLHACLAHQDPFLRGHPHTHGTPRCYSAEELPLGQAPPHLLA
RGAKWGQALPVALVSSLEAAGHRRRHDRPSAATQCPVLRPEEVLEADTHQR
SISPWRYRVDTDDEDRYPQKLAFAECLCRGCIDPRTGRETAALNSVRLLQSLLV
LRRRPCSRDGSGLPTPGAFAFHTEFIRVPVGCTCVLPRSV (SEQ ID No.: 3)

Термин "IL17RA" относится к белку, известному как рецептор А интерлейкина 17. IL17RA человека характеризуется следующей аминокислотной последовательностью (UniProt Q96F46):

MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGVLPAGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTC
LDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELS
VLQLNTNERLCVRFEFSLKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDG
DPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNES
THYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSNVTLTRNLKGCCRHQVQIQ
PFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPPEIPDYMWYWFITGISILLVGSVILLIVCM
TWRLAGPGSEKYSDDTKYTDGLPAADLIPPPLKPRKWWIYSADHPLYVDVVLKFAQ
FLLTACGTEVALDLLEEQAISEAGVMTWVGRQKQEMVESNSKIIVLCSRGRTRAKWQ
ALLGRGAPVRLRCDHGKPVGDLFTAAMNMILPDFKRPACFGTYVVCYFSEVSCDGD
VPDLFGAAPRYPLMDRFEEVYFRIQDLEMFPQGRMHRVGEISGDNYLRSPGGRQL
RAALDRFRDWQVRCPDWFEENLYSADDQDAPSLDEEVFEPELLPPGTGIVKRAPL
VREPGSQACLAIDPLVGEEGGAAVAKLEPHLQPRGQPAPQPLHTLVLAAEEGALVA
AVEPGPLADGAAVRLALAGEGEACPLLGSAGRNSVFLFPVDPEDSPLGSST π MA
SPDLLPEDVREHLEGLMLSLFEQSLSCQAQGGCSRPA μ MLTDPHTPYEEEEQRQSV
QSDQGYISRSSPQPPEGLTEMEEEEEEEQDPGKPALPLSPEDLESRLSLQRQLLFR
QLQKNSGWDTMGSESEGPSA (SEQ ID No.: 4)

Термин "IL17RE" относится к белку, известному как рецептор Е интерлейкина 17. IL17RE человека характеризуется следующей аминокислотной последовательностью (UniProt Q8NFR9):

MGSSRLAALLLPLLLIVIDLSDSAGIGFRHLPHWNTRCPLASHTDDSFTGSSAYIPCRT
WWALFSTKPWCVRVWHCSRCLCQHLLSGGSLQRGLFHLLVQKSKKSSTFKFYRR
HKMPAPAQRKLLPRRHLSSEKSHHISIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRLDS
QRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPYDVQKIVSGG
HTVELPYEFLLPCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQH
TQMVMALTLRCPLKLEAALCQRHDWHTLCKDLPNATARESDGWYVLEKVDLHPQL
CFKFSFGNSSHVECPHQGTGSLTSWNVSMQTQAQQLILHFSSRMHATFSAAWSLPG
LGQDTLVPPVYTVSQARGSSPVSLLIIPFLRPGCCVLVWRSDVQFAWKHLLCPDVS
YRHLGLLILALLALLTLLGWLALTCRRPQSGPGPARPVLLLHAADSEAQRRLVGALA
ELLRAALGGGRDVIVDLWEGRHVARVGPLPWLWAARTRVAREQGTVLLLWSGADL
RPVSGDPRAAPLLALLHAAPRPLLLLAYFSRLCAKGDIPPLRALPRYRLLRDLPRL
LRALDARPF AEATSWGRLGARQRRQSRLELCSRLEREAARLADLG (SEQ ID No.: 5)

IL17RE мыши имеет аминокислотную последовательность (UniProt Q8BH06):

MGSPRLAALLLSLPLLLIGLAVSARVACPCLRSWTSHELLAYRVDKRFAGLQWGWF
PLLVRKSKSPPKFEDYWRHRTPASFQRKLLGSPSLSEESHRSIPSSAISHRGQRTK
RAQPSAAEGREHLPEAGSQKCGGPEFSFDLLPEVQAVRVTIPAGPKASVRLCYQW
ALECEDLSSPFDTQKIVSGGHTVDLPYEFLLPCMCI EASYLQEDTVRRKKCPFQSWP
EAYGSDFWQSIRFTDYSQHNQMVMALTLRCPLKLEASLCWRQDPLTPCETLPNATA
QESEGWYILENDLHPQLCFKFSFENSSHVECPHQSGSLPSWTVSMDTQAQQLTL
HFSSRTYATFSAAWSDPGLGPDTHMPPVYSISQTQGSVPVTLDLIIPFLRQENCILVW
RSDVHFVWKHVLCPDVSHRHLGLLILALLALTALVGWVLLVLLGRLLPGSGRTRPVLL
LHAADSEAQRRLVGALAEELLRTALGGGRDVIVDLWEGTHVARIGPLPWLWAARERV
AREQGTVLLLWNCAGPSTACSGDPQAASLRTLLCAAPRPLLLLAYFSRLCAKGDIPRP
LRALPRYRLLRDLPRLLRALDAQPATLASSWSHLGAKRCLKNRLEQCHLLELEAAKD
DYQGSTNSPCGF SCL (SEQ ID No.: 6)

Термины "антагонист IL-17C" и "IL-17C-антагонист" используются взаимозаменяемо в данном документе, и они относятся к любой молекуле, которая ингибирует активность или функцию IL-17C. Термин "антагонист IL-17C" включает без

ограничения антитела или фрагменты антител, специфически связывающиеся с IL-17C. Предпочтительно антагонист IL-17C в настоящем изобретении представляет собой антитело, специфичное в отношении IL-17C человека. Такое антитело может быть любого типа, такое как антитело мыши, крысы, химерное, гуманизированное антитело или антитело человека.

Используемый в данном документе термин “антитело” относится к белку, содержащему по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные между собой дисульфидными связями, которые взаимодействуют с антигеном. Каждая тяжелая цепь состоит из переменного участка тяжелой цепи (в настоящем документе сокращенно VH) и константного участка тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов, CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из переменного участка легкой цепи (в настоящем документе сокращенно VL) и константного участка легкой цепи. Константный участок легкой цепи состоит из одного домена - CL. Участки VH и VL можно дополнительно подразделить на участки гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность участками (CDR), которые чередуются с более консервативными участками, называемыми каркасными участками (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Переменные участки тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные участки антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Термин “антитело” включает, например, моноклональные антитела, антитела человека, гуманизированные антитела, верблюжьи антитела и химерные антитела. Антитела могут относиться к любому изотипу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу. Как легкая, так и тяжелая цепи подразделяются на участки структурной и функциональной гомологии.

Используемая в данном документе фраза “фрагмент антитела” относится к одной или нескольким частям антитела, которые сохраняют способность специфически взаимодействовать (например, путем связывания, стерического несоответствия, стабилизирующего пространственного распределения) с антигеном. Примеры связывающих фрагментов включают без ограничения (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; F(ab)2-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным

мостиком в шарнирном участке; Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, dAb-фрагмент (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546), который состоит из домена VH; и выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR). Более того, несмотря на то, что два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с применением рекомбинантных способов с помощью синтетического линкера, который позволяет образовать им единую белковую цепь, в которой участки VL и VH соединяются попарно с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечные Fv (scFv), см., например, Bird *et al.*, (1988) *Science* 242:423-426; and Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883). Подразумевается, что такие одноцепочечные антитела также охвачены выражением "фрагмент антитела". Эти фрагменты антитела получают, используя традиционные методики, известные специалистам в данной области техники, и фрагменты проверяют на пригодность таким же образом, как и интактные антитела. Фрагменты антител также могут быть включены в однодоменные антитела, макситела, минитела, внутриклеточные антитела, диатела, триатела, тетратела, v-NAR и bis-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23:1126-1136). Фрагменты антител можно прививать к остовам на основе полипептидов, таких как фибронектин типа III (Fn3) (см. патент США № 6703199, в котором описываются монотела на основе полипептида, представляющего собой фибронектин). Фрагменты антител могут быть включены в одноцепочечные молекулы, содержащие пару tandemных Fv-сегментов (VH-CH1-VH-CH1), которые, вместе с комплементарными полипептидами легкой цепи, образуют пару антигенсвязывающих участков (Zapata *et al.*, (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062; и патент США № 5641870).

Используемое в данном документе выражение "антитело человека" или "фрагмент антитела человека" включает антитела и фрагменты антител, содержащие переменные участки, в которых и каркасные, и CDR-участки получены из последовательностей человеческого происхождения. Кроме того, если антитело содержит константный участок, тогда константный участок также получен из таких последовательностей. Источники человеческого происхождения включают, например, последовательности зародышевой линии человека или мутантные версии последовательностей зародышевой линии человека или антитела, содержащего консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализа каркасных последовательностей человека, например, как описано в Knappik *et al.*, (2000) *J Mol Biol* 296:57-86).

Структуры и местоположения переменных доменов иммуноглобулинов, например, CDR, можно определять с применением хорошо известных схем нумерации, например, схемы нумерации по Kabat, схемы нумерации по Chothia или комбинации схем по Kabat и Chothia (см., например, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat *et al.*; Lazikani *et al.*, (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-948); Kabat *et al.*, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia *et al.*, (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia *et al.*, (1989) *Nature* 342:877-883; и Al-Lazikani *et al.*, (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-948.

В данном документе выражения "гуманизированное антитело" или "фрагмент гуманизированного антитела" определен как молекула антитела, которая имеет константные участки антитела, полученные из последовательностей человеческого происхождения, и при этом переменные участки антитела и их части или только CDR получены от другого вида. Например, гуманизированное антитело может быть с привитыми CDR, где CDR переменного домена имеют происхождение, отличное от человеческого, тогда как один или несколько каркасов переменного домена имеют человеческое происхождение, и константный домен (если таковой имеется) имеет человеческое происхождение.

Термин "химерное антитело" или "фрагмент химерного антитела" определен в данном документе как молекула антитела, которая содержит константные участки антитела, полученные из последовательностей, встречающихся у одного вида, и переменные участки антитела, происходящие из другого вида, или соответствующие им. Предпочтительно константные участки антитела получены из последовательностей, встречающихся у людей, или соответствуют им, а переменные участки антитела (например, VH-, VL-, CDR- или FR-участки) получены из последовательностей, встречающихся у животного, отличного от человека, например, мыши, крысы, кролика или хомячка.

Термин "выделенный" относится к соединению, которое может представлять собой, например, антитело или фрагмент антитела, которое(который) практически не содержит других антител или фрагментов антител, характеризующихся отличной антигенной специфичностью. Более того, выделенное антитело или фрагмент антитела могут практически не содержать другой клеточный материал и/или химические вещества. Таким образом, согласно некоторым аспектам, предусмотренные антитела представляют собой выделенные антитела, которые были отделены от антител с отличной специфичностью. Выделенное антитело может

представлять собой моноклональное антитело. Выделенное антитело может представлять собой рекомбинантное моноклональное антитело. Выделенное антитело, которое специфически связывается с эпитопом, изоформой или вариантом мишени, может, однако, характеризоваться перекрестной реактивностью с другими родственными антигенами, например, из других видов (например, видов-гомологов).

Термин "рекомбинантное антитело", используемое в данном документе, включает все антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены с помощью не существующих в природе способов. Например, антитела, выделенные из клетки-хозяина, трансформированы так, чтобы экспрессировать антитело, антитела, выбранные и выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки антител человека, и антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные с помощью любых других способов, которые включают сплайсинг всего или части гена иммуноглобулина человека, последовательностей для других последовательностей ДНК или антител, выделенных из животного (например, мыши), которые являются трансгенными или трансхромосомальными по отношению к генам иммуноглобулина человека или полученной из них гибридомы. Предпочтительно такие рекомбинантные антитела содержат вариабельные участки, в которых каркасные и CDR-участки получены из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. В определенных вариантах осуществления, однако, такие рекомбинантные антитела человека можно подвергать мутагенезу *in vitro* (или, если применяют животное, трансгенное по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности VH- и VL-участков рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, поскольку получены из последовательностей VH и VL зародышевой линии человека и родственны им, в естественных условиях могут не встречаться в пределах репертуара антител зародышевой линии человека *in vivo*. Рекомбинантное антитело может представлять собой моноклональное антитело. В одном из вариантов осуществления антитела и фрагменты антител, раскрытые в данном документе, выделены из библиотеки антител Ylanthia[®], раскрытой в US 13/321564 или US 13/299367, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин "моноклональное антитело" относится к препарату молекул антител одной молекулярной композиции. Композиция моноклонального антитела характеризуется уникальным участком связывания с уникальной специфичностью связывания и аффинностью к конкретным эпитопам.

Используемый в данном документе термин "связывается специфично с", "специфично связывается с", является "специфичным к/в отношении" или "специфично распознает" или тому подобный относится к измеряемым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как связывание между мишенью и антителом или фрагментом антитела, что является определяющим для наличия мишени в присутствии гетерогенной популяции молекул, в том числе биологических молекул. Например, антитело или фрагмент антитела, которые специфично связываются с мишенью (которая может являться антигеном или эпитопом антигена), представляют собой антитело или фрагмент антитела, которые связывают данную мишень с более высокой аффинностью, авидностью, более легко и/или с большей продолжительностью, чем связываются с другими мишенями. В определенных вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела специфически связываются с эпитопом на белке, который является консервативным среди белков из различных видов. В другом варианте осуществления специфическое связывание может включать исключительное связывание, но не требует его. Антитела или фрагменты антител, раскрытые в данном документе, специфически связываются с IL-17C человека. Предпочтительно раскрытые антитела или фрагменты антител, специфичные в отношении IL-17C человека, специфически связываются с IL-17C от другого вида, таким как IL-17C от мыши, крысы, макака-резуса и/или макака-крабоеда. Еще более предпочтительно антитела или фрагменты антител, раскрытые в данном документе, являются специфичными в отношении IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши. Способы определения того, специфически ли связываются две молекулы, хорошо известны в данной области и включают, например, стандартный анализ ELISA. Оценку в баллах можно проводить с помощью стандартного проявления окрашивания (например, с применением вторичного антитела с пероксидазой хрена и тетраметилбензидина с перекисью водорода). Реакцию в определенных лунках оценивают по оптической плотности, например, при 450 нм. Типичный фон (=отрицательная реакция) может соответствовать 0,1 OD; типичная положительная реакция может соответствовать 1 OD. Это означает, что различие положительной/отрицательной реакции может быть более чем 5-кратным. Как правило, определение специфичности связывания осуществляют с применением не одного эталонного антигена, а набора из приблизительно трех-пяти неродственных антигенов, таких как белки сухого молока, BSA, трансферрин и т. п.

Термин "авидность" применяется для описания общей силы взаимодействий между белками за счет множества связей. Авидность отличается от аффинности, которая описывает силу отдельной связи. Как таковая, авидность представляет собой

общую синергическую силу аффинностей связывания (функциональную аффинность), а не сумму связей. С помощью антител по настоящему изобретению оба антигенсвязывающих участка из пар VH/VL одновременно взаимодействуют с IL-17C. Хотя каждое взаимодействие за счет единичного связывания легко может быть нарушено (в зависимости от относительной аффинности), поскольку в одно и то же время имеют место взаимодействия за счет множественных связей, временное отсутствие связывания одного участка не позволяет молекуле диффундировать, и связывание такого участка, вероятно, восстанавливается. Общий эффект заключается в синергическом, сильном связывании антигена с антителом.

В контексте данного документа термин "аффинность" относится к силе взаимодействия между полипептидом и его мишенью в одном участке. В пределах каждого участка связывающая область полипептида взаимодействует с его мишенью во множестве участков посредством слабых нековалентных сил; чем больше взаимодействий, тем сильнее аффинность.

Используемый в данном документе термин " K_D " относится к константе диссоциации, полученной из соотношения K_d и K_a (то есть K_d/K_a), и которая выражается в виде молярной концентрации (M). Значения K_D для антигенсвязывающих частиц, таких как, например, моноклональные антитела, можно определить с применением способов, хорошо известных из уровня техники. Способами определения K_D для антигенсвязывающей частицы, такой как, например, моноклональное антитело, являются SET (равновесное титрование раствора) или метод поверхностного плазмонного резонанса с применением биосенсорной системы, такой как система Biacore®. В настоящем изобретении антитело, специфичное к IL-17C, как правило, характеризуется константой скорости диссоциации (K_D) (k_{off}/k_{on}), составляющей менее $5 \times 10^{-2}M$, менее $10^{-2}M$, менее $5 \times 10^{-3}M$, менее $10^{-3}M$, менее $5 \times 10^{-4}M$, менее $10^{-4}M$, менее $5 \times 10^{-5}M$, менее $10^{-5}M$, менее $5 \times 10^{-6}M$, менее $10^{-6}M$, менее $5 \times 10^{-7}M$, менее $10^{-7}M$, менее $5 \times 10^{-8}M$, менее $10^{-8}M$, менее $5 \times 10^{-9}M$, менее $10^{-9}M$, менее $5 \times 10^{-10}M$, менее $5 \times 10^{-10}M$, менее $5 \times 10^{-11}M$, менее $10^{-11}M$, менее $5 \times 10^{-12}M$, менее $10^{-12}M$, менее $5 \times 10^{-13}M$, менее $10^{-13}M$, менее $5 \times 10^{-14}M$, менее $10^{-14}M$, менее $5 \times 10^{-15}M$ или менее $10^{-15}M$, или меньше.

Выражение "перекрестно конкурирует" означает способность антитела, фрагмента антитела или других антигенсвязывающих частиц препятствовать связыванию других антител, фрагментов антител или антигенсвязывающих частиц со специфическим антигеном в стандартном анализе конкурентного связывания. Способность или степень, с которой антитело, фрагмент антитела или другие

антигенсвязывающие частицы способны препятствовать связыванию другого антитела, фрагмента антитела или антигенсвязывающих частиц с определенным антигеном, и, таким образом, их способность перекрестно конкурировать в соответствии с настоящим изобретением, можно определить с применением стандартных анализов конкурентного связывания. В одном подходящем анализе используется технология Biacore (например, с применением прибора Biacore 3000 (Biacore, Уппсала, Швеция)), с помощью которого можно измерить степень взаимодействия, используя технологию на основе поверхностного плазмонного резонанса. В другом анализе для измерения перекрестной конкуренции применяется подход на основе ELISA. Высокопроизводительный способ "эпитоп-специфической сортировки" антител, основанный на их перекрестной конкуренции, описан в международной заявке на патент WO 2003/48731. Перекрестная конкуренция имеет место, если исследуемые антитело или фрагмент антитела обеспечивают снижение связывания одного из описанных в таблице 1 антител с IL-17C на 60% или больше, в частности, на 70% или больше и, более конкретно, на 80% или больше, и если одно из описанных в таблице 1 антител обеспечивает снижение связывания указанного антитела или фрагмента антитела с IL-17C на 60% или больше, в частности, на 70% или больше и, более конкретно, на 80% или больше.

Термин "эпитоп" включает любой белковый участок, который специфически распознается антителом или его фрагментом или Т-клеточным рецептором или иным образом взаимодействует с молекулой. Обычно эпитопы представляют собой химически активные поверхностные группы молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи углеводов или сахаров, и обычно могут обладать специфическими характеристиками трехмерной структуры, а также специфическими характеристиками заряда. Как будет понятно специалисту в данной области техники, практически все, с чем антитело может специфически связываться, может представлять собой эпитоп.

Выражение "связывает тот же эпитоп, что и" означает способность антитела, фрагмента антитела или другой антигенсвязывающей частицы связываться со специфическим антигеном и связываться с тем же самым эпитопом, что и иллюстративное антитело при использовании той же самой методики картирования эпитопов для сравнения антител. Эпитопы иллюстративного антитела и других антител можно определять с помощью методик картирования эпитопов. Методики картирования эпитопов хорошо известны в данной области техники. Например, конформационные эпитопы легко идентифицируются путем определения пространственной конформации аминокислот, например, с помощью метода на основе

водород-дейтериевого обмена, рентгеноструктурной кристаллографии и двухмерной ядерной магнитно-резонансной спектроскопии.

Композиции по настоящему изобретению можно использовать для терапевтических или профилактических способов применения. Настоящее изобретение, таким образом, предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую антитело (или функциональный фрагмент антитела), раскрытые в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество для них. В связанном аспекте в настоящем изобретении предусматривается способ лечения воспалительного нарушения. Такой способ включает стадии введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, которая содержит антитело (или функциональный фрагмент антитела), описанные или рассмотренные в данном документе.

В настоящем изобретении предусмотрены терапевтические способы, включающие введение терапевтически эффективного количества раскрытого антитела к IL-17C субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Используемое в данном документе выражение "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к количеству антитела к IL-17C, необходимому для получения необходимого биологического ответа. В соответствии с заявленным изобретением терапевтически эффективным количеством является количество антитела к IL-17C, требуемое для лечения и/или предупреждения заболевания.

Используемый в данном контексте термин "субъект" или "вид" относится к любому млекопитающему, включая грызунов, таких как мышь или крыса, и приматов, таких как макак-крабоед (*Macaca fascicularis*), макак-резус (*Macaca mulatta*) или люди (*Homo sapiens*). Предпочтительно субъектом является примат, наиболее предпочтительно человек.

Варианты осуществления

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

- (а) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2, который содержит аминокислотную

последовательность под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15, или

- (b) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

- (a) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15, или

(b) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

(a) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15, или

(b) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID No.: 14, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15, или

- (c) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28.
- (d) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент антитела специфически связывается с IL-17C человека.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент антитела представляет собой моноклональное антитело или фрагмент антитела.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент антитела представляют собой человеческие, гуманизированные или химерные антитело или фрагмент антитела. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент антитела относятся к изотипу IgG. В другом варианте осуществления антитело или фрагмент антитела представляют собой IgG1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15 и дополнительно содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 или легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, и дополнительно содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 или легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, и дополнительно содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 или легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, и дополнительно содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 или легкую цепь под SEQ ID No.: 29.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 43 и легкую цепь под SEQ ID No.: 42.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 56 и легкую цепь под SEQ ID No.: 55.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент антитела представляют собой выделенное антитело или фрагмент антитела.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент антитела представляют собой рекомбинантное антитело или фрагмент антитела.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C для применения в лечении нарушения или состояния, ассоциированных с нежелательным присутствием IL-17C.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции на основе нуклеиновой кислоты, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты или множество последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих антитело или фрагмент антитела, специфичных в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции на основе вектора, содержащей вектор или множество векторов, содержащих последовательность нуклеиновой кислоты или множество последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих антитело или фрагмент антитела, раскрытые в таблице 1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к клетке, содержащей композицию на основе вектора, содержащую вектор или множество векторов, содержащих последовательность нуклеиновой кислоты или множество последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих антитело или фрагмент антитела, раскрытые в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело или фрагмент антитела, раскрытые в таблице 1, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В одном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-17C, блокируют связывание IL-17C с рецептором IL-17C. В дополнительном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-17C, блокируют связывание IL-17C с рецептором IL-17C, где указанный рецептор представляет собой IL17RE. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела блокируют связывание IL-17C с IL17RE. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок

HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным к IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела бивалентно связываются с гомодимером IL-17C и образуют комплекс, состоящий из указанных антитела или фрагмента антитела и одного гомодимера IL-17C, и где указанные антитело или фрагмент антитела блокируют связывание IL-17C с IL17RE.

В определенных вариантах осуществления указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, блокируют связывание IL-17C с одним или несколькими рецепторами IL-17C. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29.

В альтернативных вариантах осуществления указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении рецептора IL-17C, блокируют связывание IL-17C с рецепторами IL-17C, где рецепторы IL-17C включают IL17RE и IL17RA. В альтернативных вариантах осуществления указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении рецептора IL-17C, блокируют связывание IL-17C с IL17RE и IL17RA. В определенных аспектах указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, блокируют связывание IL-17C с IL17RE при концентрации IC_{50} менее 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ или 1 пМ. В определенных аспектах концентрацию IC_{50} можно определить с помощью ELISA; SET, FACS или MSD (Meso Scale Discovery). В другом аспекте концентрация IC_{50} может быть определена с помощью способа, описанного в данном документе в примере 3. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29.

В одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека. В дополнительном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, перекрестно реагируют с IL-17C других видов, таким как IL-17C мыши, крысы, макака-резуса и/или макака-крабоеда. В другом варианте осуществления антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши. В дополнительном варианте осуществления антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши. В другом варианте осуществления антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29.

В еще одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела специфически связываются с IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши и блокируют связывание IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши с их специфическим рецептором IL17RE при концентрации IC_{50} менее 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ,

20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ или 1 пМ. В другом аспекте указанное антитело представлено в формате IgG1. В другом варианте осуществления указанную концентрацию IC₅₀ определяют в анализе ингибирования связывания рецепторов, описанном в примере 3.

В еще одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела специфически связываются с IL-17C человека и блокируют связывание IL-17C человека с IL17RE человека при концентрации IC₅₀ менее 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ или 1 пМ. В другом аспекте указанное антитело представлено в формате IgG1. В других вариантах осуществления указанную концентрацию IC₅₀ определяют в анализе ингибирования связывания рецепторов, описанном в примере 3.

В еще одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела специфически связываются с IL-17C макака-крабоеда и блокируют связывание IL-17C макака-крабоеда с IL17RE макака-крабоеда при концентрации IC₅₀ менее 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ или 1 пМ. В другом аспекте указанное антитело представлено в формате IgG1. В других вариантах осуществления указанную концентрацию IC₅₀ определяют в анализе ингибирования связывания рецепторов, описанном в примере 3.

В еще одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела специфически связываются с IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши и блокируют связывание IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши с IL17RE человека, IL17RE макака-крабоеда и IL17RE мыши соответственно при концентрации IC₅₀ для каждого, составляющей менее 100 нМ, 90 нМ, 80 нМ, 70 нМ, 60 нМ, 50 нМ, 40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ или 1 пМ. В предпочтительном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29. В другом аспекте указанное антитело представлено в формате IgG1. В других вариантах осуществления указанную концентрацию IC_{50} определяют в анализе ингибирования связывания рецепторов, описанном в примере 3.

В еще одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела ингибируют контролируемую с помощью IL-17C человека, IL-17C макака-крабеда и IL-17C мыши активацию репортерного гена NF- κ B в клетках NIH3T3 при концентрации IC_{50} , составляющей менее 100 пМ, 90 пМ, 80 пМ, 70 пМ, 60 пМ, 50 пМ, 40 пМ, 30 пМ, 20 пМ, 10 пМ, 9 пМ, 8 пМ, 7 пМ, 6 пМ, 5 пМ, 4 пМ, 3 пМ, 2 пМ или 1 пМ. В предпочтительном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 10, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 11, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 12, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 23, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 24, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 25, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под

SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29. В другом аспекте указанное антитело представлено в формате IgG1. В других вариантах осуществления указанную концентрацию IC_{50} определяют в анализе с репортерным геном NF- κ B, контролируемым с помощью IL-17C, как описано в данном документе в примере 4.

В одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека, кодируемого аминокислотной последовательностью под SEQ ID No.: 1. В другом варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении полипептида, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 1. В дополнительном варианте осуществления указанное моноклональное антитело или фрагмент антитела представляют собой моноклональное антитело, специфичное к полипептиду, состоящему из аминокислотной последовательности под SEQ ID No.: 1. В другом варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека, кодируемого аминокислотной последовательностью под SEQ ID No.: 1, и представляют собой моноклональное антитело или фрагмент моноклонального антитела.

В одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-17C, представляют собой моноклональное антитело или фрагмент моноклонального антитела.

В одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-17C, представляют собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело. В определенных вариантах осуществления указанные антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-17C, представляют собой выделенные антитело или фрагмент антитела. В другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела представляют собой рекомбинантное антитело или фрагмент рекомбинантного антитела. В дополнительном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела представляют собой рекомбинантное антитело человека или фрагмент рекомбинантного антитела человека. В

дополнительном варианте осуществления указанные рекомбинантное антитело человека или фрагмент рекомбинантного антитела представляют собой выделенное рекомбинантное антитело человека или фрагмент выделенного рекомбинантного антитела человека. В дополнительном варианте осуществления указанные рекомбинантное антитело человека или фрагмент рекомбинантного антитела человека или выделенное рекомбинантное антитело человека или фрагмент выделенного рекомбинантного антитела человека являются моноклональными.

В другом варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16, или тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29, или тяжелую цепь и легкую цепь, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с тяжелой цепью под SEQ ID No.: 17 или 30 и легкой цепью под SEQ ID No.: 16 или 29.

В одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела содержат константный участок тяжелой цепи человека и константный участок легкой цепи человека. В дополнительном варианте осуществления указанный константный участок тяжелой цепи человека содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID No.: 17, а константный участок легкой цепи человека содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID No.: 16, или указанный константный участок тяжелой цепи человека содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID No.: 30, а константный участок легкой цепи человека содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID No.: 29.

В одном варианте осуществления раскрытые антитело или фрагмент антитела относятся к изотипу IgG. В другом варианте осуществления указанное антитело представляет собой IgG1.

В одном варианте осуществления указанный фрагмент антитела представляет собой фрагмент бивалентного антитела.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые перекрестно конкурируют с антителом, описанным в таблице 1. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент

антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, определенных по Kabat, одного из антител, приведенных в таблице 1. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным к IL-17C человека, где указанные антитело или фрагмент антитела бивалентно связываются с гомодимером IL-17C и образуют комплекс, состоящий из указанных антитела или фрагмента антитела и одного гомодимера IL-17C, и где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, определенных по Kabat, одного из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, где HCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 7, HCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 8, HCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 9, LCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, LCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и LCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими VH в соответствии с SEQ ID No.: 17 и VL в соответствии с SEQ ID No.: 16.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, где HCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 20, HCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 21, HCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 22, LCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, LCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и LCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими VH в соответствии с SEQ ID No.: 30 и VL в соответствии с SEQ ID No.: 29.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые перекрестно конкурируют с антителом, описанным в таблице 1. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, определенных по Chothia, одного из антител, приведенных в таблице 1. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, специфичным к IL-17C человека, где указанные антитело или фрагмент антитела бивалентно связываются с гомодимером IL-17C и образуют комплекс, состоящий из указанного антитела или фрагмента антитела и одного гомодимера IL-17C, и где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, определенных по Chothia, одного из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, где HCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 10, HCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 11, HCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 12, LCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, LCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и LCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими VH в соответствии с SEQ ID No.: 17 и VL в соответствии с SEQ ID No.: 18.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими 6 CDR, где HCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 23, HCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 24, HCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 25, LCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, LCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ

ID No.: 27, и LCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом или фрагментом антитела, содержащими VH в соответствии с SEQ ID No.: 30 и VL в соответствии с SEQ ID No.: 29.

В определенном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые перекрестно конкурируют с антителом, описанным в таблице 1, и снижают специфическое связывание одного из антител, описанных в таблице 1, по меньшей мере на 70%, 80% или 90% в анализе перекрестного конкурирования на основе ELISA. В определенном варианте осуществления настоящее изобретение относится к моноклональному антителу или фрагменту моноклонального антитела, которые перекрестно конкурируют с антителом, описанным в таблице 1, и снижают специфическое связывание одного из антител, описанных в таблице 1, с IL-17C по меньшей мере на 70%, 80% или 90% в анализе перекрестного конкурирования на основе ELISA. Типичная постановка анализа проиллюстрирована в примере 6 настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются (например, путем связывания, стабилизации, пространственного распределения) с тем же эпитопом, что и одно из антител, приведенных в таблице 1. В дополнительном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела связываются (например, путем связывания, стабилизации, пространственного распределения) с тем же эпитопом, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие 6 CDR, определенные по Kabat, одного из антител, приведенных в таблице 1. В еще одном варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела связываются (например, путем связывания, стабилизации, пространственного распределения) с тем же эпитопом IL-17C, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие 6 CDR, определенные по Kabat, одного из антител, приведенных в таблице 1. В еще одном другом варианте осуществления указанные антитело или фрагмент антитела связываются (например, путем связывания, стабилизации, пространственного распределения) с тем же эпитопом полипептида, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 1, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие 6 CDR, определенные по Kabat, одного из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела связываются с тем же эпитопом, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие 6 CDR, где HCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 10, HCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 11, HCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 12, LCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, LCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и LCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела связываются с тем же эпитопом, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие VH в соответствии с SEQ ID No.: 17 и VL в соответствии с SEQ ID No.: 18.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела связываются с тем же эпитопом, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие 6 CDR, где HCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 23, HCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 24, HCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 25, LCDR1 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, LCDR2 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и LCDR3 представляет собой аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, где указанные антитело или фрагмент антитела связываются с тем же эпитопом, что и антитело или фрагмент антитела, содержащие VH в соответствии с SEQ ID No.: 30 и VL в соответствии с SEQ ID No.: 29.

Участки указанного полипептида, которые включают в себя эпитоп, можно идентифицировать с помощью широкого ряда методик картирования эпитопов, хорошо известных из уровня техники. См., например, протоколы картирования эпитопов в *Methods in Molecular Biology*, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey. Например, эпитопы можно определять, например, путем одновременного синтеза больших количеств пептидов на твердых подложках, пептидов, соответствующих частям молекулы белка, и вступления в реакцию пептидов с антителами, при этом пептиды все еще связаны с подложками. Такие методики известны из уровня техники и описаны, например, в патенте США № 4708871;

публикациях Geysen et al, (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8:3998-4002; Geysen et al, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182; Geysen et al, (1986) Mol. Immunol. 23:709-715. Аналогичным образом эпитопы легко идентифицируются путем определения пространственной конформации аминокислот, например, с помощью обмена водорода/дейтерия, рентгеновской кристаллографии и двухмерного ядерного магнитного резонанса. См., например, Epitope Mapping Protocols, выше. Антигенные участки белков также можно идентифицировать с применением стандартных графиков антигенности и гидрофобности, таких как рассчитанные с использованием, например, программного обеспечения Omega версии 1.0, доступного от Oxford Molecular Group. В этой компьютерной программе используется способ Hopp/Woods, Hopp et al, (1981) Proc. Natl. Acad. Sci USA 78:3824-3828 для определения профилей антигенности и методика Кайта-Дулиттла, Kyte et al, (1982) J.Mol. Biol. 157:105-132; для построения графиков гидрофобности.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, содержащим 6 CDR, определенных по Kabat, из любого из антител, приведенных в таблице 1. В другом аспекте настоящее изобретение относится к выделенному моноклональному антителу или его фрагменту, содержащим 6 CDR, определенных по Kabat, из каждого из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, содержащим 6 CDR, определенных по Chotia, из любого из антител, приведенных в таблице 1. В другом аспекте настоящее изобретение относится к выделенному моноклональному антителу или его фрагменту, содержащим 6 CDR, определенных по Chotia, из каждого из антител, приведенных в таблице 1.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителам или фрагментам антител, раскрытым в таблице 1, где указанные антитела или фрагменты антител могут связываться с IL-17C с аффинностью, составляющей приблизительно менее 100 нМ, более предпочтительно приблизительно менее 60 нМ и еще более предпочтительно приблизительно менее 30 нМ. Дополнительно предпочтительными являются антитела или фрагменты антител, которые связываются с IL-17C с аффинностью, составляющей приблизительно менее 10 нМ и более предпочтительно приблизительно менее 3 нМ.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителам или фрагментам антител, раскрытым в таблице 1, где указанные антитела или фрагменты антител могут связываться с IL-17C с моновалентной аффинностью, составляющей приблизительно менее 100 нМ, более предпочтительно приблизительно менее 60 нМ и еще более предпочтительно приблизительно менее 30 нМ. Дополнительно предпочтительными являются антитела или фрагменты антител, которые связываются с IL-17C с моновалентной аффинностью, составляющей приблизительно менее 10 нМ и более предпочтительно приблизительно менее 3 нМ.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к антителам или фрагментам антител, специфичным в отношении IL-17C, где указанные антитела или фрагменты антител характеризуются моновалентной аффинностью в отношении IL-17C с константой скорости диссоциации (K_D), составляющей менее 5×10^{-2} М, менее 10^{-2} М, менее 5×10^{-3} М, менее 10^{-3} М, менее 5×10^{-4} М, менее 10^{-4} М, менее 5×10^{-5} М, менее 10^{-5} М, менее 5×10^{-6} М, менее 10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М, менее 10^{-12} М, менее 5×10^{-13} М, менее 10^{-13} М, менее 5×10^{-14} М, менее 10^{-14} М, менее 5×10^{-15} М или менее 10^{-15} М, и где указанные антитела или фрагменты антител в бивалентном формате характеризуются аффинностью в отношении IL-17C с константой скорости диссоциации (K_D), которая по меньшей мере в 2 раза, 5 раз, 10 раз, 100 раз, 1000 раз, 10000 раз, 100000 раз меньше, чем константа скорости диссоциации (K_D) в моновалентном формате. В дополнительном варианте осуществления бивалентную аффинность указанных антител или фрагментов антител определяют в формате IgG, при этом моновалентную аффинность указанных антител или фрагментов антител определяют в формате Fab.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции, содержащие антитело или фрагмент антитела, специфичные к IL-17C, раскрытые в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество для лечения воспалительного нарушения или рака. Такие носители, разбавители и вспомогательные вещества известны из уровня техники, и специалист в данной области техники найдет состав и путь введения, наиболее подходящий для лечения субъекта с помощью антител к IL-17C или фрагментов антител по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, раскрытые в данном документе, для применения в лечении нарушения или состояния, ассоциированных с нежелательным присутствием IL-17C. В другом варианте осуществления указанное состояние, ассоциированное с нежелательным присутствием IL-17C, представляет собой воспалительное нарушение или рак. В другом варианте осуществления указанное воспалительное нарушение представляет собой ревматоидный артрит, псориаз, воспаление легких, COPD и/или атопический дерматит (AD), в том числе AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В предпочтительном варианте осуществления указанное воспалительное нарушение представляет собой атопический дерматит (AD) и/или AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, раскрытые в данном документе, для применения в лечении нарушения или состояния, ассоциированных с нежелательным присутствием IL-17C. В другом варианте осуществления указанное состояние, ассоциированное с нежелательным присутствием IL-17C, представляет собой воспалительное нарушение или рак. В другом варианте осуществления указанное воспалительное нарушение представляет собой ревматоидный артрит, псориаз, воспаление легких, COPD и/или атопический дерматит (AD), в том числе AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В предпочтительном варианте осуществления указанное воспалительное нарушение представляет собой атопический дерматит (AD) и/или AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению указанной фармацевтической композиции для лечение нарушения или состояния, ассоциированных с нежелательным присутствием IL-17C. В другом варианте осуществления указанное состояние, ассоциированное с нежелательным присутствием IL-17C, представляет собой воспалительное нарушение или рак. В другом варианте осуществления указанное воспалительное нарушение представляет собой ревматоидный артрит, псориаз, воспаление легких, COPD и/или атопический дерматит (AD), в том числе AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В предпочтительном варианте осуществления указанное воспалительное нарушение представляет собой атопический дерматит (AD) и/или AD со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения атопического дерматита (AD) и/или атопического дерматита (AD) со степенью тяжести от умеренной до тяжелой у субъекта, при этом способ предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество антител или фрагментов антител к IL-17C по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления указанный субъект является устойчивым к лечению, не дает ответа или характеризуется неадекватным ответом на лечение с помощью либо кортикостероидов (TCS), либо ингибитора кальциневрина для местного применения. В другом варианте осуществления субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в лечении. В предпочтительном варианте осуществления субъект является человеком. В альтернативных аспектах указанный субъект представляет собой грызуна, такого как крыса или мышь.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу профилактики воспалительного нарушения у субъекта, при этом указанный способ предусматривает введение антагониста IL-17C указанному субъекту. Используемый в данном контексте термин "профилактика" относится к способам, которые направлены на предупреждение проявления заболевания или которые обеспечивают задержку проявления заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. В альтернативных аспектах указанный субъект представляет собой грызуна, такого как крыса или мышь.

В некоторых вариантах осуществления антитела или фрагменты антител, специфичные в отношении IL-17C, по настоящему изобретению вводят подкожно. В других аспектах антитела или фрагменты антител, специфичные в отношении IL-17C, по настоящему изобретению вводят внутривенно, внутрисуставно или интраспинально.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному моноклональному антителу или его фрагменту, которые содержат VH и VL из любого из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенному моноклональному антителу или его фрагменту, которые содержат тяжелую цепь (IgG1) и легкую цепь из любого из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к выделенной нуклеиновой кислоте, кодирующей последовательность тяжелой цепи и/или последовательность легкой цепи антитела, которое связывается с IL-17C, при этом нуклеиновая кислота содержит

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 58, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 59, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 60, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 64, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 65 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 66, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 61, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 62, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 63, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 64, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 65 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 66, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 33, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 34, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 35, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 39, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 40 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 41, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 36, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 37, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 38, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 39, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 40 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 41, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 46, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 47, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 48, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 52, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 53 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 54, или

участок HCDR1 под SEQ ID No.: 49, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 50, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 51, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 52, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 53 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 54.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит участок VH под SEQ ID No.: 19 и участок VL под SEQ ID No.: 18, или участок VH и участок VL, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с участком VH под SEQ ID No.: 19 и/или участком VL под SEQ ID No.: 18.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит участок VH под SEQ ID No.: 68 и участок VL под SEQ ID No.: 67, или участок VH и участок VL, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере

90% или по меньшей мере 95% идентичностью с участком VH под SEQ ID No.: 68 и/или участком VL под SEQ ID No.: 67.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит участок VH под SEQ ID No.: 32 и участок VL под SEQ ID No.: 31, или участок VH и участок VL, которые характеризуются по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% идентичностью с участком VH под SEQ ID No.: 32 и/или участком VL под SEQ ID No.: 31.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит тяжелую цепь (IgG1) под SEQ ID No.: 45 и легкую цепь под SEQ ID No.: 44.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит тяжелую цепь (IgG1) под SEQ ID No.: 70 и легкую цепь под SEQ ID No.: 69.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит тяжелую цепь (IgG1) под SEQ ID No.: 71 и легкую цепь под SEQ ID No.: 57.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит VH и VL из любого из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей выделенное моноклональное антитело или его фрагмент, где нуклеиновая кислота содержит тяжелую цепь (IgG1) и легкую цепь из любого из антител, приведенных в таблице 1.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения выделенного моноклонального антитела или его фрагмента из любого из антител, приведенных в таблице 1.

Таблица 1. Последовательности антител

Антител о №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
МАВ#1	HCDR1(Kabat)	SEQ ID No.:7	DYAMH
	HCDR2(Kabat)	SEQ ID No.:8	YIGGVGEGTQYAESVKG
	HCDR3(Kabat)	SEQ ID No.:9	GFAIRYYGFDY
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:10	GFTVSDY
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:11	GGVGEG
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:12	GFAIRYYGFDY
	LCDR1(Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:13	SGDKLGDKYAY
	LCDR2(Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:14	QDSKRPS
	LCDR3(Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:15	QVFTFPLVTT
	VL	SEQ ID No.:16	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYAYW YQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAEDEADYYCQVFTFPLVTTVFGGGT KLTVLGQ
	VH	SEQ ID No.:17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSDYAM HWVRQAPGKGLEWVSYIGGVGEGTQYAESVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFAI RYYGFDYWGGQGLVTVSS
	VL (ДНК)	SEQ ID No.:18	agctatgaactgaccagccgagcgttagcgttagccaggcca gaccgccagcattacctgtagcggcgacaaactgggcgacaatac gcctactggtatcagcagaaaccgggcccagagcccggtagctgtatc tatcaggatagcaaacgcccagcggcattccagaacgcttagcgg cagcaacagcggcaacaccgccaccctgaccattagcggcaccca ggccgaagacgaagcggattactgacaggtttcacttcccgtgg ttactactgtttggcggcggtagcaccgtagcgtgctggccag
	VH (ДНК)	SEQ ID No.:19	gaagtcagctgctggaagcgggtggcgtgctggtgacgaccggtg tagcctgcgctgagctgtgcccgaagcggctcacagtgctcgacta cgcaatgattgggtgcgccaagcaccaggcaaggcctggaatgg gtgagttacataggtggcgtgggtgaggggacacaatgacagagag cgtgaaaggtcgcttaccattagtcgataacagcaaaaaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcccagagataccgagttattat tgcgctggtttcgcaatccgttattgattgatttggggccagg gcaccctggtactgtctcgagc
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:33	gactacgcaatgcat

Антитело №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:34	tacataggtggcgtgggtgaggggacacaatatgcagagagcgtga aaggt
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:35	ggtttcgcaatccgttattatggattgattat
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:36	ggcttcacagtgtccgactac
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:37	ggtggcgtgggtgagggg
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:38	ggtttcgcaatccgttattatggattgattat
	LCDR1 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:39	agcggcgacaaactgggcgacaaatacgcctac
	LCDR2 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:40	caggatagcaaacgcccgagc
	LCDR3 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:41	caggttttcactttcccgtggttactact
	Легкая цепь	SEQ ID No.:42	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYAYW YQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISGTQAEDEADYYCQVFTFPLVTTVFGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
	Тяжелая цепь (IgG1)	SEQ ID No.:43	EVQLLESQGGLVQPGGSLRSLCAASGFTVSDYAM HWVRQAPGKGLEWVSYIGGVGEGTQYAESVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFAI RYYGFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKCDKHTCPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
	Легкая цепь (ДНК)	SEQ ID No.:44	agctatgaactgaccagccgagcgttagcgttagccaggcca gaccgagcattacctgtagcggcgacaaactgggcgacaatac gcctactggtatcagcagaaaccgggagcagccggtgctggtatc tatcaggatagcaaacgcccagcggcattcagaacgcttagcgg cagcaacagcggcaaacaccgcccctgaccattagcggcacc ggccgaagacgaagcgtattactgcccaggtttcactttcccgtg ttactactgtgttggcggcgtaccaagctgaccgtgctggccagcc caaagcggcccctagcgtgaccctgtcccccaagcagcaggaa ctccaggccaacaaggccaccctcgtgtgctgatcagcacttctac cctggcggcgtgaccgtggcctggaaggccgatagcagccctgtgaa ggccggcgtggaaccaccaccccagcaagcagagcaacaaca aatacggccgagcagctacctgagcctgacccccgagcagtgga gtcccacagatcctacagctgcccaggtcacacagaggcagcacc gtggaaaagaccgtggccccaccgagtgagc

Антитело №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
	Тяжелая цепь (IgG1, ДНК)	SEQ ID No.:45	gaagtcagctgctggaagcggtggcggtctggtgagccaggtg tagcctgcgctgagctgtccgcaagcggctcacagtgccgacta cgcaatgattgggtgcgccaagcaccaggcaaggcctggaatgg gtgagttacataggtggcggtggaggacacaatatgcagagag cgtgaaaggtcgcttaccattagtcgataacagcaaaaacacct gtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgagtttatt tgcgctggtttcgcaatccgttattatggattgatttggggccagg gcacctggttactgtctcgagcgtcgaccaaggccccagcgtgt tccctctgccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgc cctgggtgctggtcaaggactactccccgagccctgaccgtgtcc tggactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtctgaccgtgcc cagcagcagcctgggaccagacctacatctgcaacgtgaaccac aagcccagcaacacaagggtgacaagcgggtggaaccaagag ctgagcaagaccacacctgtccccctgcccctgcccctgaactgt gggaggccccctcggttctgttcccccaaggcctaaggacacct gatgatcagccggacccccgaagtacctgctggtggtggacgtgt cccacgaggacctgaagtgaagtttaattggtacgtggacggcgtgg aagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtaaac agcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgaccaggactgg ctgaacggcaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgc ctgccccatcgagaaaacctcagcaaggccaaaggccagcccc gcgagccccaggtgtacactgccccctagccgggaagagatgac caagaaccagggtgctcctgacctgctgtaagggcttaccaccag cgacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacccccctgtgtgacagcagcagcgtctctctctg tacagcaagctgaccgtggacaagagccgggtggcagcagggcaac gtgtcagctgctcctgatgacagaggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgagcctgagccccggcaag
	ДНК (оптимизированная)		
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:58	gactacgctatgcac
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:59	tatatcggcggcgtggcgagggcaccagtagcgtgagctgtgaa gggc
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:60	ggcttcgcatcgggtactacggcttcgactac
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:61	ggcttcaccgtgtccgactac
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:62	ggcggcgtgggcgagggc
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:63	ggcttcgcatcgggtactacggcttcgactac
	LCDR1 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:64	tcggcgacaagctgggcgataagtacgcctac
	LCDR2 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:65	caggactccaagcggccctcc
	LCDR3 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:66	cagggttcacctccccctggtcaccacc
	VL (ДНК)	SEQ ID No.:67	tctacgagctgaccagccccctcctgctcctgtctctctggccaga ccgctccatcacctgttccggcgacaagctggcgataagtacgcct actggtatcagcagaagcccggccagtcctccctgctggtcatctacc aggactccaagcggccctccggcatccctgagcgggtctccggctcca actccggcaacaccgccaacctgaccatctccggcaccaggccga ggacgagggccgactactgctcaggtgtcacctccccctggtcacc accgtgttcggcggaggcaccaggctgaccgtgctggccag

Антитело №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
	VH (ДНК)	SEQ ID No.:68	gagggtcagctgctggaatccggcggaggactggtgcagcctggcg gctccctgagactgtcttgcgcccctccggctcaccgtgtccgactac gctatgactgggtccgacaggccccctggcaagggcctggaatgggt gtcctatcggcggcggtggcgaggaccccagtagctgagctgt gaagggcgggtcaccatctccgggacaactccaagaacaccctgt acctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgctgtactac tgtgccagaggcttccatccggtactacggcttgcactactggggcc agggcacccctggtcaccgtgtctagc
	Легкая цепь (ДНК)	SEQ ID No.:69	tcctacgagctgaccagccccctccgtgtccgtgtctcctggccaga ccgctccatcactgttccggcgacaagctggcgataagtacgct actggtatcagcagaagcccggccagtccccctgctggtcatctacc aggactccaagcggccccctccggcatccctgagcgggtctccggctcca actccggcaacaaccgcccactgaccatctccggcaccagggccga ggacgaggccgactactgcccagggttccctccccctggtcacc accgtgttccggcggaggcaccagctgaccgtgctggccagcctaa ggccgctccctccgtgaccctgtcccccatcctccgaggaactgca ggccaacaaggccaccctggtctgctgatctccgactctaccctggc gccgtgaccgtggcctggaaggccgacagctctcctgtgaaggccgg cgtgaaaccaccaccctccaagcagccaacaacaatacgc gcctcctctacctgtccctgaccctccgagcagtggaagtcaccgg tcctacagctgcccaggtcacacacgagggtccaccgtggaaga ccgtggcccctaccgagtgctcc
	Тяжелая цепь (IgG1, ДНК)	SEQ ID No.:70	gagggtcagctgctggaatccggcggaggactggtgcagcctggcg gctccctgagactgtcttgcgcccctccggctcaccgtgtccgactac gctatgactgggtccgacaggccccctggcaagggcctggaatgggt gtcctatcggcggcggtggcgaggaccccagtagctgagctgt gaagggcgggtcaccatctccgggacaactccaagaacaccctgt acctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtactac tgtgccagaggcttccatccggtactacggcttgcactactggggcc agggcacccctggtcaccgtgtctagcgcctcccaagggccccctcc gtgtccctctggccccctccagcaagtccacctgtggcggcaccgctg ccctgggtgctcctggtcaaggactactccccgagcccgtgaccgtgtc ctggaactctggcgccctgacctccggcgtgcacacctccctgccgtg ctgcagctcctccggcctgtactccctgtcctccgtgtagcctgcccctc agctctctgggaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcc ctccaacaccaaggtggaagcgggtggaaccaagctcctgagc aagaccacacctgtccccctgcccctgcccctgaaactgctgggagg accttccgtgtcctgtcccccaagccaaggacaccctgatgatct cccggacccccgaagtacctgctggtggtgacgtgtcccagag gaccctgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtcaagggtccaacaaggccctgctgcccccat cgaaaagaccatctcaaggccaaggccagccccgagccccca ggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgaccaagaaccag gtgtccctgacctgtctggtcaaggcttctaccctccgacattgcccgt ggaatgggagtcacaacggccagcccagagaacaactacaagaccac ccccctgtgctggactccgacggctcattctcctgtactccaagctga ccgtggacaagtcccgggtggcagcagggaacgtgttctcctgctccg tgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctctgctcc ctgagccccggcaag

Антител о №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
МАВ#2	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:20	SDHYIS
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:21	YISSSGSTTYAESVKG
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:22	QSYFLPYFDV
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:23	GFTFSDH
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:24	SSSGST
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:25	QSYFLPYFDV
	LCDR1 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:26	TGTSSDVGSYNLVS
	LCDR2 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:27	EGSKRPS
	LCDR3 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:28	ASRGSRRVLYV
	VL	SEQ ID No.:29	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLV SWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYCASRGSRRVLYVFG GGTKLTVLGQ
	VH	SEQ ID No.:30	QVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSDHYI SWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTTYAESVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSYFF LPYFDVWGQGLTVTVSS
	VL (ДНК)	SEQ ID No.:31	cagagcgccctgaccagccagccagcgtagcggtagcccaggcc agagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggcag ctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaa actgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcgcggttagcaac cgcttagtggcagcaaaagcggcaacaccgcccagcctgaccattag cggcctgcaagccgaagcgaagccgattactgcgcaagtcgg ggaagccgctgctgtatggtttggcggcggtaccaagctgaccgt gctgggcccag
	VH (ДНК)	SEQ ID No.:32	caggtgcagctggtggaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcg gtagcctgcgctgagctgcgcccagcggcttaccttagcgatca ttacattagctggattcgccaggcccaggcaaggcctggaatgggt tagctatattagcagcagtgccagcaccacctattacgcccagagcgt gaaaggccgcttaccattagccgataacgcaaaaaacagcctgt atctgcaaatgaacagcctgcgggccaagataccgcccgtgtattat gcgcgcaaatcctactattcctgcttattcgacgtttgggcccagg gcaccctggtactgtctcgagc
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:46	agcgatcattacattagc
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:47	tatattagcagcagtgccagcaccacctattacgcccagagcgtgaa aggc
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:48	caatcctactattcctgcttatttcgacggt
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:49	ggctttaccttagcgatcat
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:50	agcagcagtgccagcacc
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:51	caatcctactattcctgcttatttcgacggt
	LCDR1 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:52	accggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctggttagc

Антител о №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
	LCDR2 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:53	gaaggcagcaaacgccccgagc
	LCDR3 (Kabat и Chothia)	SEQ ID No.:54	gcaagtcggggaagccgctgctgtatggt
	Легкая цепь	SEQ ID No.:55	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLV SWYQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYCASRGRRLVYVFG GGTKLTVLGGPKAAPSVTLPFSSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS
	Тяжелая цепь (IgG1)	SEQ ID No.:56	QVQLVESGGGLVHPGGLRLSCAASGFTFSDHYI SWIRQAPGKLEWVSYISSSGSTTYAESVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSYF LPYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVKPKCDKHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
	Легкая цепь (ДНК)	SEQ ID No.:57	cagagcgcctgaccagccagccagcgttagcggtagcccaggcc agagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcagctgggagc ctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaa actgatgatctatgaaggcagcaaacgcccagcggcgttagcaac cgcttagtgagcaaaaagcggcaacaccgagcctgaccattag cggcctgcaagccgaagacgaagccgattactgcaagtcgg ggaagccgctgctgtatggtttggcggcggtagcaagctgaccgt gctgggcccagccaaagcggcccctagcgtgaccctgtcccccaa gcagcaggaactccaggccaacaaggccaccctgctgctgat cagcgaacttaccctggcggcgtgaccgtggcctggaaggccgata gcagccctggaaggccggcgtggaaccaccaccaccagcaagc agagcaacaacaatacggccagcagctacctgagcctgacc ccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgcccaggtcacaca cgaggcagcaccgtggaagaccgctggccccaccgagtgagc c

Антител о №		SEQ ID No.:	[ак]/ДНК
	Тяжелая цепь (ДНК, IgG1)	SEQ ID No.:71	caggtgcagctggtggaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcg gtagcctgcgctgagctgagcgcgcccaggcgttacccttagcgatca ttacattagctggattcgccaggccccaggcaaggcctggaatgggt tagctatattagcagcagtgaggcagcaccacctattacgccgagagcgt gaaaggcgcgttaccattagccgataacgcaaaaacagcctgt atctgcaaatgaacagcctgcccggcgaagataaccgctgtattatt gcgcgcaaatcctactatttctgcttatttgcgcttggggccagg gcaccctggtactgtctgagcgcgctgaccaaggccccagcgtgt tcctctgccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgc cctgggtgctgctgcaaggactactccccgagcccgtgaccgtgtcc tggactctggcgcctgaccagcggcgtgacaccttccagccgtg ctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcc cagcagcagcctgggacccagacctacatctgcaacgtgaaccac aagcccagcaacacaagggtgacaagcgggtggaaccaagag ctgagacaagaccacacctgtccccctgcccctgcccctgaaactgt gggaggcccctccgtgttctgttcccccaaggcctaaggacacct gatgatcagccggacccccgaagtacctgctggtggtggacgtgt cccacgaggacctgaagtgaagttaattggtacgtggacggcgtgg aagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaac agcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgaccaggactgg ctgaacggcaagagtacaagtgaaggttccaacaaggccctgc ctgccccatcgagaaaacctcagcaaggccaaaggccagcccc gagagccccaggtgtacacctgccccctagccgggaagagatgac caagaaccagggtccctgacctgctcgtgaagggttctaccccag cgacattgcccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacccccctgtgctggacagcagcggctcattctcctg tacagcaagctgaccgtggacaagagccgggtggcagcagggcaac gtgttcagctgctccgtgatgacagggccctgcacaaccactacacc cagaagtccctgagcctgagccccggcaag

Демонстрационные примеры

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANOVA	дисперсионный анализ
BSA	бычий сывороточный альбумин
BW	вес тела
CDR	участок, определяющий комплементарность
DLS	динамическое рассеяние света
DMEM	среда Игла, модифицированная Дульбекко
EC ₅₀	50% эффективная концентрация

ECD	внеклеточный домен
ECL	электрохемилюминесценция
ELISA	твердофазный иммуноферментный анализ
EtOH	этанол
Fab	антигенсвязывающий фрагмент
FBS	сыворотка эмбриона теленка
Fc	константный фрагмент
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
i.p.	внутрибрюшинный(внутрибрюшинно)
i.v.	внутривенный(внутривенно)
IC ₅₀	50% ингибирующая концентрация
IFN- γ	интерферон-гамма
Ig	иммуноглобулин
IHC	иммуногистохимия
IL-17R	рецептор интерлейкина 17
IL-xx	интерлейкин xx
K _D	константа диссоциации
MC903	кальципотриол
MPEK	первичные кератиноциты мыши
mPHK	матричная рибонуклеиновая кислота
NF- κ B	ядерный фактор каппа B
<i>p.o.</i>	<i>per os</i> , пероральный(перорально)
PBS	фосфатно-буферный солевой раствор
qPCR	количественная полимеразная цепная реакция
qRT-PCR	количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
SEM	стандартная ошибка среднего
Th2	хелперные Т-клетки типа 2

Пример 1. Получение антигена, Fab-фрагментов и антител

1.1 Получение антигена и контроль качества

Выравнивали аминокислотные последовательности IL-17C человека, макака-крабоеда и мыши.

Без учета лидерной последовательности все три вида характеризовались 79% гомологией.

	Человек	Макак-крабоед	Мышь
Человек	100%	95%	79%
Макак-крабоед		100%	79%
Мышь			100%

IL-17C от разных видов приобретали у разных поставщиков или получали в собственной лаборатории и при необходимости сольбилизировали. На 100 мкг белка добавляли 4 мкл биотинилирующего реагента для биотинилирования модуля ECL™ и инкубировали в течение 60 мин. при комнатной температуре в темноте с осторожным перемешиванием. Далее биотинилированный белок очищали с использованием центрифужных колонок для обессоливания Zeba™ и определяли OD при 280 нм.

Антигены подвергали биотинилированию с использованием модуля для биотинилирования ECL™ (GE Healthcare; #1061918). После биотинилирования продукт очищали с применением центрифужных колонок для обессоливания Zeba™ (Pierce; #89889).

Биотинилированный и небиотинилированный IL-17C мыши, яванского макака и человека подвергали контролю качества, который включал анализы в денатурирующих восстанавливающих и денатурирующих невосстанавливающих условиях с помощью SDS-PAGE и в нативном состоянии с применением эксклюзионной хроматографии высокого давления (HP-SEC) и метода динамического рассеяния света (DLS).

HP-SEC осуществляли на HPLC-системе UltiMate 3000 Titanium от Dionex (Dionex Corporation, Гермеринг, Германия) в сочетании с miniDAWN Treos от Wyatt и Optilab rEX от Wyatt (Wyatt Technology Europe, Дэрнбах, Германия). Для разделения использовали колонку TSK-Gel G3000SWxl от Tosoh (Tosoh Bioscience, Штутгарт, Германия). В случае каждого образца в колонку загружали 15 мкг белка, разделение осуществляли при скорости потока 0,5 мл/мин. и результаты разделения регистрировали по УФ-поглощению при 280 нм. Буфер для разделения состоял из 49 мМ NaH₂PO₄, 51 мМ Na₂HPO₄, 100 мМ K₂SO₄, 0,0005% Tween-80 при pH 6,8.

Все эксперименты с DLS осуществляли с применением системы DynaPro Titan на основе кювет (Wyatt Technology Europe, Дэрнбах, Германия) с концентрациями белка от 0,2 до 1,0 мг/мл. В случае осаждения или образования частиц перед экспериментом образец центрифугировали при 10000 g в течение 5 минут.

Внеклеточный домен (ECD) рецептора E IL-17 мыши (UniProt Q8VH06, изоформа 1) и рецептор E IL-17 человека (UniProt Q8NFR9) клонировали в вектор экспрессии pMAX_vk_Fc2_His с применением KpnI и EcoRV с получением в результате слитых конструкций с C-концевым Fc2_H. Помимо содержащей природную лидерную последовательность (AG00158) получали вторую конструкцию с Vк-лидерной последовательностью (AG00159).

Обе конструкции были транзientно экспрессированы в клетках НКВ11. Через три дня после трансфекции суспензию клеток увеличивали в масштабе и супернатант культуры клеток собирали через 6 дней после трансфекции. После стерилизации с помощью фильтрации раствор подвергали аффинной хроматографии с использованием белка А. Осуществляли замену буфера на PBS и образцы подвергали стерилизации с помощью фильтрации (размер пор 0,2 мкм). Концентрации белка определяли с помощью УФ-спектрофотометрии. Чистоту продуктов анализировали в денатурирующих восстанавливающих и денатурирующих невосстанавливающих условиях с помощью SDS-PAGE и в нативном состоянии с применением HP-SEC и метода DLS.

1,2. Пэннинг и получение Fab/антитела

Для получения антител использовали библиотеку MorphoSys Ylanthia[®] для отбора Fab-фрагментов к IL-17C человека. Библиотека MorphoSys Ylanthia[®] (Tiller *et al.* mAbs 5:3, 1-26; May/June (2013) и патент США № 8728981) представляет собой коммерчески доступную фагмидную библиотеку, и для нее используется технология CysDisplay[®] для представления Fab на поверхности фагов (Lohning *et al.*, WO2001/05950).

Для выявления специфичных к IL-17C антител применяли различные стратегии пэннинга. Каждая стратегия пэннинга включала по меньшей мере 3 отдельных цикла

пэннинга в отношении соответствующих антигенов, в том числе IL-17C человека (SEQ ID No.: 1) и мыши IL-17C.

Идентифицированным выделенным клоном позволяли созреть, подвергали перестройке и/или создавали зародышевую линию с целью повышения аффинности и/или функциональности. Затем несколько сотен клонов подвергали скринингу и тщательно тестировали в анализах *in vitro* на предмет функциональности, предусматривающих, например, оценку связывания с IL-17C человека, макака-крабоеда и мыши с помощью SET, ингибирование связывания IL-17C человека, макака-крабоеда и мыши с его соответствующим IL-17RE и функциональное ингибирование IL-17C (анализ IL-17RE-контролируемой активации репортерного гена NF-κB в мышинных клетках NIH3T3 и опосредованная IL-17C экспрессия CSF3 в первичных кератиноцитах мыши (МРЕК)).

И наконец, отбирали две предпочтительные лидерные молекулы (МАВ#1 и МАВ#2) и их дополнительно описывали в демонстрационных примерах, как изложено ниже.

Пример 2. Определение аффинности в формате моновалентного Fab и бивалентного IgG

С помощью SET определяли аффинность моновалентного Fab и бивалентного IgG. Следовательно, очищенные Fab титровали в отношении IL-17C человека, макака-крабоеда или мыши для определения KD. Соответственно очищенные IgG титровали в отношении IL-17C человека, макака-крабоеда или мыши для определения EC₅₀.

Равновесное титрование раствора (SET) в основном осуществляли, как описано в литературе (Friquet *et al.*, (1985) J. Immunol. Meth. 77: 305-19). Для повышения чувствительности и точности способа SET его переводили из формата классической ELISA в технологию на основе ECL (Haenel *et al.* (2005) Anal Biochem. 339.1: 182-84).

Соответствующие результаты для МАВ#1 и МАВ#2 показаны в таблице 2 и таблице 3 соответственно.

Пример 3. Определение характеристик Fab или IgG, специфичных к IL-17C, в отношении активности ингибирования рецептора

Очищенные Fab или IgG, специфичные к IL-17C, соответственно тестировали в отношении их способности ингибировать связывание IL-17C с его специфическим рецептором IL-17RE. Для этого 384-луночные планшеты MA6000 (Meso Scale Discovery, MSD) покрывали 30 мкл химерного белка IL17RE/Fc мыши при 75 нг/мл в PBS при 4°C в течение ночи. На следующий день антитело в серийном разведении (концентрации от 0,001 до 100 нМ) предварительно инкубировали в течение 30 мин при к. т. с равным объемом биотинилированного IL-17C человека/макака-крабоеда или мыши для определения концентрации IC₅₀ для ингибирования связывания рецептора. После блокирования планшетов в течение 1 ч. с помощью 2,5% BSA в PBST ранее образованные комплексы антитело-лиганд добавляли на 1 ч. в лунки, покрытые IL17RE/Fc, и выявляли связывание с рецептором с помощью системы стрептавидин-ECL с применением MSD Sector Imager.

Оба антитела (MAB#1 и MAB#2) в равной степени ингибировали взаимодействие IL-17C человека/макака-крабоеда или мыши с IL-17RE в формате Fab и в формате IgG. Концентрации IC₅₀ в двухзначном пМ-диапазоне получали для обоих антител в формате IgG среди всех трех клинических значимых видов. Результаты показаны в строках 3 и 4 в таблице 2 и таблице 3 соответственно.

Пример 4. Функциональное тестирование в анализе с контролируемым IL-17C репортерным геном NF-κB

Очищенные IgG, специфичные к IL-17C, дополнительно тестировали в отношении их способности ингибировать биологическую активность IL-17C человека, мыши и макака-крабоеда в функциональном клеточном анализе, в котором отслеживают контролируемую IL-17C активацию репортерного гена NF-κB в клетках NIH3T3, сверхэкспрессирующих IL-17RE мыши.

Клетки NIH3T3 культивировали в DMEM, дополненной 10% FBS и 1% Pen/Strep при 37°C, 5% CO₂. Для анализа клетки NIH3T3 трансфицировали в суспензии с помощью ДНК в общем количестве 100 нг (20 нг конструкции для экспрессии IL-17RE мыши, 50 нг репортерной конструкции NF-κB-люцифераза и 30 нг pBluescript) с использованием средства для трансфекции Polyplus jet-PEI. Вкратце, ДНК разбавляли в 5 мкл 150 мМ NaCl (на лунку) и готовили 0,2 мкл jet-PEI в 8 мкл 150 мМ NaCl (на

лунку). Через 5 минут инкубирования при комнатной температуре к раствору ДНК добавляли раствор JetPEI® и дополнительно инкубировали в течение 20-30 минут при комнатной температуре. Клетки NIH3T3 разбавляли с получением ~40000 клеток в 87 мкл среды. Клетки добавляли к смеси ДНК-JetPEI I® (87 мкл клеток и 13 мкл смеси ДНК-JetPEI I®/лунка) и конечный объем переносили в 96-луночные планшеты.

После инкубирования в течение ночи при 37°C в инкубаторе с увлажнением и 5% CO₂ среду удаляли и заменяли jetPEI® 90 мкл среды, содержащей 5% FBS и 1% Pen/Strep. К клеткам добавляли 10 мкл антител в серийном разведении, выполненном в DPBS, которые предварительно инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре с равным объемом очищенного рекомбинантного IL-17C (или IL-17C человека (Novus #NBP1-42910), или mIL_{-17C} мыши (R&D Systems #2306-mi-025), или IL-17C макака-крабоода (полученного в собственной лаборатории)). Конечная концентрация IL-17C составляла 0,5 нг/мл.

После инкубирования планшетов при 37°C в CO₂-инкубаторе добавляли 100 мкл SteadyLite Plus (Perkin Elmer), после чего считывали люминесценцию на Envision (Perkin Elmer).

Оба антитела эффективно снижали активацию репортерного гена NF-κB, опосредованную IL-17RE, в присутствии IL-17C человека, мыши и макака-крабоода. Соответствующие результаты можно найти в строке 5 таблицы 2 и таблицы 3 соответственно.

Пример 5. Контролируемая IL-17C экспрессия генов в первичных кератиноцитах человека

В кератиноцитах эндогенно экспрессируются рецепторы IL-17RE и IL-17RA, каждый из которых необходим для функциональной передачи сигнала IL-17C. Первичные кератиноциты человека, полученные от здоровых индивидуумов, и первичные кератиноциты мышей, полученные от мышей C57BL/6, таким образом, использовали для определения способности IgG1 MAB#1 и IgG1 MAB#2 подавлять биологическую активность соответственно IL-17C человека и мыши в более физиологическом контексте.

NHEK (нормальные эпидермальные кератиноциты человека) получали от Lonza и культивировали в среде для выращивания кератиноцитов с добавками (набор KGM-Gold™ Bullet, Lonza) согласно протоколу производителя. NHEK, которые были субкультивировали до 3 пассажа и замораживали, размораживали и сразу же высевали на среду для культивирования клеток KGM при 30000 клеток/лунку в 96-луночный планшет для культивирования клеток. Через 2 дня среду удаляли и заменяли на KGM-Gold без гидрокортизона перед добавлением hIL-17C (Novus #NBP1-42910) и hTNF α (Peprotech #300-01A) до конечных концентраций 10 нг/мл каждого.

Для тестирования антител IL-17C человека сперва предварительно инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре с равным объемом серийного разведения антитела, выполненного в DPBS. Проводили стимуляцию клеток с использованием рекомбинантного IL-17C (предварительно инкубированного с разведением или без разведения антитела) в присутствии TNF α . Известно, что одновременная стимуляция с использованием IL-17C и TNF α приводит в результате к синергической индукции разных генов, и было показано, что она является необходимой, поскольку в отдельности IL-17C оказывает ограниченный эффект на экспрессию исследуемых генов.

Клетки культивировали в течение 48 часов, а затем общую РНК экстрагировали с использованием набора RNeasy 96 Kit (Qiagen), подвергали обратной транскрипции с использованием реагентов для обратной транскрипции Taqman® (Applied Biosystems) и определяли экспрессию генов бета-дефензина 2 DEFB4A (человека) или CSF3 (мыши) с помощью количественной полимеразной цепной реакции (qPCR). Вкратце, готовили 10 мкл реакционных смесей с применением универсального мастер-микса/No AmpErase® UNG Taqman® для ПЦР и предварительно сконструированных наборов праймеров/зондов по заказу для анализа экспрессии генов DEFB4B или CSF3 (#Hs00823638_m1, все от Applied Biosystems). Осуществляли qPCR на приборе для ПЦР в режиме реального времени ViiA7™ (Applied Biosystems). Экспрессию гена нормализовали относительно гена "домашнего хозяйства" либо β -актина (набор праймеров Taqman #4310881E), либо GAPDH (набор праймеров Taqman #4310893E).

Было показано, что оба антитела (MAB#1 и MAB#2) эффективно снижают экспрессию гена 2 DEFB4A (человека) или CSF3 (мыши) соответственно, и подтверждают свою способность к нейтрализации биологической активности IL-17C человека, а также IL-17C мыши (таблица 2 и таблица 3).

Обзор определения *in vitro* функциональных характеристик

Соответствующие результаты, полученные при тестировании *in vitro*, сведены в таблице 2 для МАВ#1 и в таблице 3 для МАВ#2. Аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновых кислот переменных участков и CDR этих двух родительских антител показаны в таблице 1. Оба антитела удовлетворяли соответствующим критериям и считались перспективными молекулами в плане клинической разработки.

Таблица 2. Сводные данные определения характеристик МАВ#1 *in vitro*

МАВ#1	IL-17C человека	IL-17C мыши	IL-17C макака-крабеда
Моновалентная аффинность (Fab), определенная с помощью SET	$K_D = 3950 \pm 50$ пМ (n=2)	$K_D = 28000 \pm 4000$ пМ (n=2)	$K_D = 22000 \pm 100$ пМ (n=2)
Кажущаяся аффинность (IgG), определенная с помощью SET	$EC_{50} = 19 \pm 6,9$ пМ (n=3)	$EC_{50} = 387 \pm 63$ пМ (n=3)	$EC_{50} = 257 \pm 59$ пМ
Анализ ингибирования рецепторов – формат Fab	$IC_{50} = 2900$ пМ	$IC_{50} = 6000$ пМ	$IC_{50} = 2700$ пМ
Анализ ингибирования рецепторов – формат IgG	$IC_{50} = 59$ пМ	$IC_{50} = 55$ пМ	$IC_{50} = 44$ пМ
Анализ с использованием репортерного гена NF-κB	$IC_{50} = 31,3 \pm 12,1$ пМ (n=3)	$IC_{50} = 47,6 \pm 9,4$ пМ (n=3)	$IC_{50} = 12,8 \pm 1,9$ пМ (n=3)
Анализ с использованием кератиноцитов	$IC_{50} = 319,2 \pm 86,3$ пМ (n=3)	$IC_{50} = 112,1 \pm 26,7$ пМ (n=3)	Не определено

Таблица 3. Сводные данные определения характеристик МАВ#2 *in vitro*

МАВ#2	IL-17C человека	IL-17C мыши	IL-17C макака-крабоеда
Моновалентная аффинность (Fab), определенная с помощью SET	$K_D = 37 \pm 17$ пМ (n=2)	$K_D = 460 \pm 90$ пМ (n=2)	$K_D = 63 \pm 20$ пМ (n=2)
Кажущаяся аффинность (IgG), определенная с помощью SET	$EC_{50} = 16 \pm 4$ пМ (n=3)	$EC_{50} = 323 \pm 12$ пМ (n=3)	Не тестировали
Анализ ингибирования рецепторов – формат Fab	$IC_{50} = 76$ пМ	$IC_{50} = 150$ пМ	$IC_{50} = 50$ пМ
Анализ ингибирования рецепторов – формат IgG	$IC_{50} = 58$ пМ	$IC_{50} = 48$ пМ	$IC_{50} = 57$ пМ
Анализ с использованием репортерного гена NF-κB	$IC_{50} = 18,5 \pm 2,2$ пМ (n=3)	$IC_{50} = 64,8 \pm 8,6$ пМ (n=3)	$IC_{50} = 12,9 \pm 4,5$ пМ (n=3)
Анализ с использованием кератиноцитов	$IC_{50} = 279,9 \pm 161,7$ пМ (n=3)	$IC_{50} = 51,0 \pm 9,0$ пМ (n=3)	Не определено

Пример 6. Анализ перекрестной конкуренции на основе ELISA

Перекрестную конкуренцию антитела к IL-17C или другого средства, связывающего IL-17C, можно выявить с применением анализа ELISA в соответствии со следующей стандартной процедурой.

Общий принцип анализа ELISA включает покрытие антителом к IL-17C (таким как МАВ#1 или МАВ#2) лунок планшета для ELISA. Затем в раствор добавляли избыточное количество второго, потенциально перекрестно конкурирующего антитела к IL-17C (то есть не связанного с планшетом для ELISA). Далее в лунки затем добавляли ограниченное количество IL-17C-Fc.

Антитело, которым покрыты лунки, и антитело в растворе будут конкурировать за связывание с ограниченным количеством молекул IL-17C. Затем планшет промывали для удаления молекул IL-17C, которые не связались с покрывающим антителом, а также с целью удаления второго антитела в фазе раствора, а также

любых комплексов, образовавшихся между вторым антителом в фазе раствора и IL-17C. Количество связанного IL-17C затем измеряли с использованием соответствующего реагента для выявления IL-17C. Для этого IL-17C может быть слит с меткой, например, Fc, Flag и им подобными, которую можно выявить с помощью соответствующего средства, специфичного для метки.

Антитело в растворе, которое перекрестно конкурирует с покрывающим антителом, будет способно вызвать снижение количества молекул IL-17C, которые может связать покрывающее антитело, по сравнению с количеством молекул IL-17C, которое покрывающее антитело может связать при отсутствии второго антитела в фазе раствора.

Этот анализ более подробно описан ниже для двух антител, обозначенных Ab-X и Ab-Y. В том случае, если Ab-X выбрано в качестве иммобилизованного антитела, им покрывали лунки планшета для ELISA, после чего планшеты блокировали подходящим блокирующим раствором для сведения к минимуму неспецифического связывания добавляемых в дальнейшем реагентов. Затем в планшет для ELISA добавляли избыточное количество Ab-Y так, что концентрация в молях Ab-Y с участками связывания IL-17C на лунку по меньшей мере в 10 раз превышала концентрацию в молях Ab-X с участками связывания IL-17C на лунку при покрытии планшета для ELISA. IL-17C добавляли таким образом, что концентрация добавляемого в молях IL-17C на лунку была по меньшей мере в 25 раз меньше, чем концентрация в молях Ab-X с участками связывания IL-17C, применяемого для покрытия каждой лунки. По истечении подходящего периода инкубирования планшет для ELISA промывали и добавляли реагент для выявления, специфичный к антигену IL-17C, с целью измерения количества молекул IL-17C, специфически связанных покрывающим антителом к IL-17C (в данном случае Ab-X). Фоновый сигнал для анализа определяли как сигнал, полученный в лунках с покрывающим антителом (в данном случае Ab-X), со вторым антителом в фазе раствора (в данном случае Ab-Y), только буфером (то есть без IL-17C) и реагентами для выявления. Сигнал положительного контроля для анализа определяли как сигнал, полученный в лунках с покрывающим антителом (в данном случае Ab-X), со вторым антителом в фазе раствора, только буфером (то есть без второго антитела в фазе раствора), реагентами для выявления IL-17C. ELISA-анализ должен выполняться таким образом, чтобы сигнал положительного контроля по меньшей мере в 6 раз превышал фоновый сигнал.

Во избежание каких-либо артефактов (например, существенно отличающихся

между Ab-X и Ab-Y аффинностей в отношении IL-17C), в результате выбора того, какое антитело будет использоваться в качестве покрывающего антитела, а которое будет использоваться в качестве второго (конкурентного) антитела, анализ перекрестного блокирования должен выполняться в двух форматах: 1) формат 1 представляет собой вариант, в котором Ab-X является антителом, которым покрывают планшет для ELISA, а Ab-Y является конкурентным антителом, которое находится в растворе, и 2) формат 2 представляет собой вариант, когда Ab-Y является антителом, которым покрывают планшет для ELISA, а Ab-X является конкурентным антителом, которое находится в растворе.

Пример 7. Индуцированная с помощью IL-23 модель псориаза у мышей

Для оценки эффективности *in vivo* и терапевтического потенциала оба кандидатных антитела дополнительно оценивали на моделях псориаза у мышей, индуцированного IL-23.

Модель псориаза, индуцированного с помощью IL-23, у мышей, по сути реализована, как описано в Rizzo H *et al.* J Immunol (2011) Vol. 186(3) pp. 1495-1502.

Вкратце, поражения кожи индуцировали у мышей Balb/C путем внутрикожной инъекции IL-23 в уши (1 мкг) в течение 4 последовательных дней (от дня 1 до дня 4). Измерения общей толщины уха проводили ежедневно до дня 5 включительно, в который мышей умерщвляли. После умерщвления отбирали образцы ушных раковин и их разрезали продольно на 2 половины. Одну половину фиксировали в формалине для тщательного гистологического анализа толщины эпидермиса/дермы кожи уха. Вторую половину погружали в RNAlater для анализа с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (qRT-PCR) уровней экспрессии мРНК связанных с заболеванием провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-22 и IL-1 β и белков с противомикробной активностью LCN2, S100A8 и S100A9. Группы мышей (n=10), которым вводили IL-23, обрабатывали антителами MAB#1 или MAB#2, которые вводили дважды *i.p.* в дозе 10 мг/кг (один раз за 3 дня до и один раз непосредственно перед первой внутрикожной инъекцией IL-23).

Каждое антитело тестировали в 2 независимых экспериментах, разделенных на 3 разных исследования. В каждое исследование включали следующие контрольные группы (в каждой n=10).

Контрольная группа мышей не получала ежедневных инъекций IL-23, а вместо этого ежедневно получала внутривенные инъекции раствора BSA/PBS в том же самом объеме. Данную группу обрабатывали с помощью изотипического антитела MOR03207 (2x, 10 мг/кг, i.p.), представляющего собой отрицательный контроль.

Для каждого исследования общую толщину уха и толщину эпидермиса определяли в течение периода времени и использовали отдельные точки данных на животное для определения % предупреждения утолщения, опосредованного IL-23. Данные по экспрессии, полученные с помощью qPCR, выражали с помощью уравнения Rq (относительного количества) ($Rq=2^{-\Delta Ct}$, где $\Delta Ct = Ct$ (представляющий интерес ген) – Ct (ген "домашнего хозяйства") после нормализации по уровням экспрессии циклофилина А, используемого в качестве гена "домашнего хозяйства". Что касается всех измерений, то данные среднего значения \pm SEM для групп сравнивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного множественного сравнения Даннета с помощью программного обеспечения PRISM. Значение "p" < 0,05 считали статистически значимым (*: p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001; ns: статистически не значимое)

Таким образом, введение обоих кандидатных IgG MAB#1 и MAB#2 (2x10 мг/кг) уменьшало тяжесть воспаления кожи, вызванного IL-23, демонстрируя эффективность *in vivo* и терапевтический потенциал обоих антител. Оба антитела проявляли аналогичные эффекты при уровне индуцированного IL-23 утолщения эпидермиса и аналогичное воздействие при уровне индуцированной IL-23 экспрессии генов. (Смотри таблицу 4).

Таблица 4. Сводные данные эффективности *in vivo* в модели IL-23

	МAB#1	МAB#2
% предупреждения увеличения общей толщины уха (среднее значение и значимость в 2-3 исследованиях)	-34 Значимость в 2 исследованиях из 2	-6 Не значимо в 2 исследованиях из 2
% предупреждения утолщения эпидермиса (среднее значение и значимость в 2-3 исследованиях)	-62 Значимость в 2 исследованиях из 2	-50 Значимость в 2 исследованиях из 2
Количество связанных с заболеванием генов со значимо сниженной экспрессией (в каждом из 3 проведенных исследований)	не тестировали/3/6	1/6/не тестировали

Пример 8. Мышиная модель атопического дерматита с использованием MC903

Эффективность антитела MAB#1 при атопическом дерматите оценивали на мышиной модели атопического дерматита с кожным воспалением неинфекционной природы, где местное применение аналога витамина D3 с низким кальцемическим эффектом, MC903 (кальципотриола), вызывает поражение кожи, такое как атопический дерматит, который характеризуется красной и чешуйчатой кожей, сопровождается эпидермальной гиперплазией и инфильтрацией дермы различными типами клеток, а также повышением уровня цитокина Th2 в коже и повышенным уровнем IgE в сыворотке крови (Li M *et al.* Proc Natl Acad Sci USA (2006) Vol. 103(31) pp. 11736-11741; Li M *et al.* J Invest Dermatol. (2009) Vol. 129(2). pp. 498-502).

8.1 Животные

Мышей BALB/c (самок в возрасте 8 недель) получали из Janvier Labs (Франция). Мышей содержали при 12-часовом цикле чередования света и темноты (0700-1900). Температуру поддерживали при 22°C и пищу с водой предоставляли *ad libitum*.

8.2. Экспериментальные процедуры

С целью индуцирования AD-подобного ответа 2 нмоль MC903 (Tocris, растворенный в этаноле) местно наносили в объеме 20 мкл на оба уха мышей в течение 5 последовательных дней. Контрольная группа без заболевания получала то же количество этанола (EtOH).

Тяжесть воспаления кожи (эритема и утолщение) оценивали ежедневно. Утолщение ушей измеряли с помощью электронного штангенциркуля (Mitutoyo). Воспаление дополнительно оценивали с применением методики визуализации *in vivo*. С этой целью зонд Prosense 680 (1,6 нмоль, Perkin Elmer) вводили интраперитонеально за 24 часа до визуализации. Визуализацию проводили с помощью системы визуализации Bruker In-vivo Xtreme. Изображения получали с помощью сильно охлаждаемой камеры 4MP CCD (при значении диафрагмы 1,1, биннинг 2 x 2, время экспозиции 5 с, Ex 630 нМ, Em 700 нМ). Для анатомической совместной регистрации получали изображение отражения (значение диафрагмы 2,8, время экспозиции 0,175 с). Все изображения получали при поле зрения 190 x 190 и изображения анализировали с применением программного обеспечения для молекулярной

визуализации Molecular Imaging версии 7.1 (Bruker Biospin, Биллерика, Массачусетс, США). Для каждой группы средние значения и стандартную ошибку среднего (sem) рассчитывали с применением для каждой мыши среднего значения левого и правого уха.

После умерщвления проводили отбор образцов кожи уха и фиксировали в 4% формальдегиде перед погружением в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (окрашивание H&E) для гистоморфометрической оценки толщины эпидермиса путем анализа изображений с помощью программного обеспечения Sisn'Com (Франция). Измеряли пять полей на ухо (поле зрения под большим увеличением $\times 20$), покрывающих все ухо сверху вниз, и 5 значений на ухо и на мышь усредняли (левое/правое ухо). Дополнительный набор срезов ткани получали для ИHC окрашивания IL-17C с применением биотинилированного антитела MAB к IL-17C (и отрицательного контроля, представляющего собой биотинилированное изотипическое антитело MOR03207). Обработку и окрашивание по сути проводили, как описано выше.

Также проводили отбор образцов кожи уха для анализа экспрессии цитокина с использованием qPCR или ELISA. Кусочки ткани уха для анализа генов с помощью qPCR погружали в стабилизирующий раствор RNALater® (Ambion) и хранили при -20°C . Образцы кожи уха для количественного определения на уровне белка сразу же быстро замораживали в жидком N₂ и хранили при -80°C . Для анализа экспрессии генов ткань измельчали и лизировали в лизирующем растворе для РНК с использованием гомогенизатора Precellys (микропробирки, заполненные керамидными гранулами диаметром 1,4 мм, 3 раза, 3 цикла по 15 с при 6000 об./мин.). Общую РНК дополнительно выделяли с применением набора для выделения РНК от NucleoSpin® в соответствии с инструкциями производителя (Macherey-Nagel) и 300 нг подвергали обратной транскрипции с применением набора для высокопроизводительной обратной транскрипции кДНК от Applied Biosystems™. 5 мкл 10-кратно разбавленной кДНК применяли в реакциях количественной ПЦР в реальном времени с применением технологии SYBR Green с ген-специфическими праймерами от Qiagen. qPCR выполняли на системе для ПЦР в реальном времени ViiA™ 7 (Applied Biosystems). Экспрессию генов нормализовали относительно экспрессии 3 различных генов "домашнего хозяйства" (циклофилин, b-актин и GAPDH) и выражали как относительный уровень мРНК специфической экспрессии генов, полученный с помощью метода $2^{-\Delta\text{Ct}}$, с формулой: $\Delta\text{Ct} = \text{Ct гена} - \text{геометрическое среднее Ct-значение (гены "домашнего хозяйства")}$. Для количественного определения экспрессии на уровне белка ткани

сначала измельчали и лизировали в 250 мкл лизирующего буфера (реагент для выделения белка ткани T-PER™ (Pierce), дополненного коктейлем ингибиторов протеазы (Roche) и коктейлем ингибиторов фосфатазы Halt™ (Pierce)) с применением гомогенизатора Precellys (микропробирки, заполненные металлическими гранулами диаметром 2,8 мм, 10 мин., 14000 об./мин. при 4°C). Количество TSLP в ушах определяли с помощью наборов для определения TSLP мыши DuoSet ELISA от R&D System. Количество нормализовали относительно общего содержания белка в лизате, которое определяли с помощью реагента Кумасси для анализа белка (Thermo Fisher) относительно стандартного белка BSA. Данные выражали в виде количества цитокина в ухе, которое рассчитывали с использованием формулы: концентрация цитокина в образце/концентрация белка в образце x общее содержание белка в ухе.

Значимость эффекта обработки на каждое из считываний оценивали с помощью программного обеспечения Prism® с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным множественным сравнением Даннета относительно контрольной группы MC903 + MOR03207 с *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$.

8.3. Эффективность МАВ#1 в мышинной модели атопического дерматита (профилактической)

Эффективность разных доз МАВ#1 в модели атопического дерматита MC903 оценивали в плане профилактики. Вкратце, поражения кожи у мышей BALB/c вызывали путем местного применения 2 нмоль MC903 (растворенного в этаноле) на обоих ушах в течение 5 последовательных дней; мышей умерщвляли в день 8. МАВ#1 вводили i.p. 3 раза, т. е. за 3 до первого нанесения MC903, в начале и через 4 дня после него. Оценивали эффекты в отношении отека уха, воспаления уха, гиперплазии эпидермиса, утолщения дермы и экспрессии генов. Группа мышей, которая получала отрицательный контроль, представляющий собой изотипическое антитело (MOR03207), служила в качестве группы сравнения. Дексаметазон (5 мг/кг в 0,5% метилцеллюлозе, вводимый ежедневно пероральным путем (p.o.), как и в первый день нанесения MC903) использовали в качестве активного препарата сравнения. Мышей делили в произвольном порядке на равные группы (n=10).

Тяжесть воспаления кожи (эритема и утолщение) наблюдали на протяжении эксперимента. Общую толщину уха измеряли с использованием измерителя толщины

Митутойо на протяжении эксперимента. Воспаление дополнительно оценивали в день 5, используя методику визуализации *in vivo*, как описано в 8.2).

Эффект от воздействия этанола (в качестве контроля, представляющего собой среду-носитель) на ухо отсутствовал. И наоборот, обработанные МС903 уши становились покрасневшими и отечными. Обработка с использованием МАВ#1 в дозах 2 мг/кг или выше существенно предотвращала утолщение уха. Эффект, обусловленный МАВ#1, был максимальным при дозе 10 мг/кг и сравнимым с эффектом дексаметазона (фигура 1). Наряду с данными наблюдениями воспаление уха (которое оценивали с помощью визуализации *in vivo* в день 5) было ярко выраженным у животных, которых обрабатывали МС903, и оно снижалось под воздействием МАВ#1, причем значительный и почти максимальный эффект наблюдали при дозе 10 мг/кг (фигура 2).

Для подтверждения уменьшения толщины уха под воздействием МАВ#1 гистологические срезы ушей, отобранные в день 8, окрашивали гематоксилином и эозином для гистоморфометрической оценки толщины эпидермиса и дермы. Получали значения данных для пяти полей на ухо, охватывающих все ухо от верха до низа, и получали среднее на мыш. МАВ#1 в дозах 10 мг/кг и выше значительно предотвращало увеличение толщины слоя как эпидермиса, так и дермы (фигура 3).

8.3.1 Эффект МАВ#1 в отношении экспрессии генов

Для дополнительной характеристики эффекта МАВ#1 в модели воспаления кожи, подобного atopическому дерматиту, вызванного МС903, экспрессию разных генов, связанных с atopическим дерматитом, анализировали на уровне мРНК с помощью qPCR или на уровне белка с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Экспрессия белков TSLP и IL-33 в ушах и уровень TARC в плазме крови повышались с помощью нанесения МС903 и значительно подавлялись при обработке МАВ#1 при дозах 10 мг/кг или выше (фигура 4). Аналогичный подавляющий эффект наблюдали у МАВ#1 в отношении нескольких других генов, которые положительно регулировались в обработанных МС903 ушах, подобно IL-31 (цитокин, связанный с появлением зуда при atopическом дерматите), Th2-цитокину IL-4 и другим генам, которые, как было показано, положительно регулируются при atopическом дерматите человека, подобно S100A8/9 и IFN- γ . И наоборот, было показано, что МАВ#1 предупреждает понижающую регуляцию FLG2 в обработанных МС903 ушах,

что может свидетельствовать о потенциальной роли МАВ#1 в восстановлении барьерной функции.

8.4 Эффективность МАВ#1 в мышинной модели атопического дерматита (терапевтической)

Эффективность разных доз МАВ#1 в модели атопического дерматита с использованием МС903 оценивали в плане терапии, связанном с заболеванием. Вкратце, вызывали у мышей BALB/c поражения кожи перед началом какой-либо обработки путем местного нанесения 2 нмоль МС903 (растворенного в этаноле) на обоих ушах в течение 5 последовательных дней. МАВ#1 вводили i.p. 4 раза, при этом первое введение проводили в последний день нанесения МС903 на кожу (день 5) с последующими введениями в дни 8, 12 и 15. Мышей умерщвляли в день 16. Оценивали эффекты в отношении отека уха, воспаления уха, гиперплазии эпидермиса, утолщения дермы и экспрессии генов. Кроме того, также оценивали эффект в отношении мигрирующих иммунных клеток (эозинофилов, Т-клеток и тучных клеток). Группа мышей, которая получала отрицательный контроль, представляющий собой изотипическое антитело (MOR03207), служила в качестве группы сравнения. Дексаметазон (1 мг/кг в 0,5% метилцеллюлозы, который вводили p.o. с последнего дня нанесения МС903 в день 5, а в последующем в дни 8-12 и дни 15-16) использовали в качестве активного препарата сравнения.

8.4.1 Эффект МАВ#1 в отношении общей толщины и воспаления уха

Общую толщину уха измеряли с использованием измерителя толщины Митутойо на протяжении эксперимента. Местное нанесение МС903 на уши вызывало выраженное увеличение толщины уха со дня 3 при сравнении с ушами, обработанными этанолом (в качестве контроля, представляющего собой среду-носитель, для МС903). Активная фаза заболевания хорошо вызывалась в день 5 (т. е. в день первой обработки) и продолжала развиваться впоследствии (несмотря на то, что нанесение МС903 прекращали), как очевидно из продолжающегося увеличения отека уха в группе, обработанной антителом MOR03207, представляющим собой отрицательный контроль (фигура 5). Обработка с помощью МАВ#1 при дозах 0,4 мг/кг или выше значительно уменьшала толщину уха, как в день 12, при этом более высокие дозы МАВ#1 имели более выраженный эффект и значительно уменьшали толщину уха даже в более ранние временные точки (как в день 8 для МАВ#1 при 50

мг/кг и в день 10 для доз 10 и 2 мг/кг). Наряду с данными наблюдениями воспаление уха, которое оценивали с помощью визуализации *in vivo* (как описано в 8.2) в день 12, было по-прежнему повышенным у животных, которых обрабатывали антителом, представляющим собой отрицательный контроль, и существенно снижалось под воздействием МАВ#1 при всех дозах, причем максимальный эффект наблюдали при дозе 2 мг/кг (фигура 6).

8.4.2 Эффект МАВ#1 в отношении толщины эпидермиса/дермы уха

Для подтверждения уменьшения толщины уха с помощью МАВ#1 гистологические срезы ушей, отобранных в день 16, окрашивали гематоксилином и эозином для гистоморфометрической оценки толщины эпидермиса и дермы. МАВ#1 при дозах 2 мг/кг и выше существенно снижал увеличение толщины слоя как эпидермиса, так и дермы наряду с измерениями общей толщины уха (фигура 7).

8.4.3 Эффект МАВ#1 в отношении клеточной инфильтрации дермы

Для дополнительного определения характеристик эффекта МАВ#1 в отношении процессов заболевания в модели атопического дерматита с использованием МС903 авторы оценивали эффект в отношении клеточной инфильтрации. Более конкретно авторы оценивали эффект на эозинофилы, Т-лимфоциты и тучные клетки с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС) и дальнейшего количественного определения площади, которая окрашивается соответствующими антителами, выявляющими пероксидазу эозинофилов, Т-клеточный маркер CD3 и триптазы тучных клеток (подробно см. (Marsais, 2016)). Наряду с повышенным воспалением и толщиной уха инфильтрация эозинофилами, Т-клетками и в меньшей степени тучными клетками была все еще выраженной в день 16 в ушах мышей, у которых активная фаза заболевания была индуцирована МС903. Обработка МАВ#1 уменьшала инфильтрацию дермы во всех трех типах исследуемых клеток (фигура 8). Значительное снижение количества инфильтрировавших эозинофилов и Т-клеток наблюдали при всех тестируемых дозах МАВ # 1 при самой высокой дозе 50 мг/кг, которая обладала более сильным эффектом, уменьшающим миграцию этих типов клеток до уровней, сравнимых с эффектом дексаметазона. Эффект в отношении инфильтрации тучными клетками в целом был слабее, но все еще значимый: миграция существенно снижалась с помощью МАВ#1 при более высоких дозах, составляющих 50 и 10 мг/кг.

8.4.4 Эффект МАВ#1 в отношении экспрессии генов

Экспрессию анализировали в образцах кожи уха или плазмы крови, собранных в день 16, или с помощью qPCR для восьми генов, связанных с заболеванием, или с помощью ELISA для TSLP и IL-33, продуцирующихся в ухе, и TARC в плазме крови, как описано в 8.2.

В отношении большинства анализированных генов не наблюдали значимой дифференциальной экспрессии между обработанными EtOH контрольными здоровыми мышами и мышами, у которых заболевание было вызвано нанесением МС903 в течение первых 5 дней. Только уровни белка IL-33 и уровни экспрессии мРНК IL-4, S100A9 и IFN- γ были по-прежнему повышены. Повышенные уровни экспрессии для этих генов (за исключением IFN- γ) снижались с помощью МАВ#1, что показано на фигуре 9, при всех уровнях доз.

8.5. Результаты

МАВ#1 предупреждал развитие воспаления кожи, подобного atopическому дерматиту, в модели с использованием МС903, при этом он оказывал существенное воздействие на толщину эпидермиса и дермы, воспаление и экспрессию генов, подобную экспрессии в Т-хелперных клетках (Th2) типа 2, при введении дозы с профилактической целью при 3x10 мг/кг интраперитонеально (i.p.). Значительные эффекты на общую толщину уха уже наблюдали в данной модели при дозах 3 x 2 мг/кг (i.p.). Также в терапевтической модели с использованием МС903 применение МАВ#1 облегчало воспаление кожи. Значимые терапевтические эффекты в отношении общей толщины уха, толщины эпидермиса, воспаления и миграции эозинофилов и Т-клеток наблюдали при дозах 4x0,4 мг/кг (i.p.), вплоть до доз 4x2-10 мг/кг (i.p.).

Пример 9. Мышиная модель atopического дерматита с чешуйчатым хвостом

Эффективность антитела МАВ#1 оценивали в модели с чешуйчатым хвостом. Мыши с чешуйчатым хвостом характеризуются мутацией в генах Flg и Matt (Matt^{ma/ma}Flg^{fv/ft}), которая в результате приводит к нарушению барьерной функции кожи. У данных мышей спонтанно развивается atopический и прогрессирующий дерматит,

характеризующийся смешанным воспалительным фенотипом Th2/Th17, и они воспроизводят ключевые признаки AD у человека.

9.1. Животные и экспериментальные процедуры

Мышей (Matt^{ma/ma}Fig^{fl/fl}) с чешуйчатым хвостом на основе конгенного генотипа C57BL/6J использовали, как описано в Fallon et al (2009) Nat Genet. 41(5): 602–608 and Saunders et al (2013) J Allergy Clin Immunol 132(5): 1121-1129. Самок мышей с чешуйчатым хвостом 9-10-недельного возраста рандомизировали в четыре группы (8 мышей на группу) и обрабатывали в течение 6 недель следующим образом.

- Группа I: отрицательный контроль, представляющий собой изотипическое антитело (MOR03207) (30 мг/кг, ip два раза в неделю x 6 недель).
- Группа II: МАВ#1 (3мг/кг, ip дважды в неделю x 6 недель).
- Группа III: МАВ#1(30 мг/кг, ip дважды в неделю x 6 недель).
- Группа IV: дексаметазон 2 мг/кг (ip дважды в неделю x 6 недель) в качестве активного препарата сравнения.

Тяжесть AD-подобного воспаления кожи оценивали в баллах, используя макроскопические диагностические критерии, адаптированные на основе оценки воспаления кожи в мышинной модели NC/Nga, как описано в Saunders et al (2013) J Allergy Clin Immunol 132(5): 1121-1129. Вкратце, систему оценки в баллах (0: отсутствует; 1: слабое; 2: умеренное; 3: явно выраженное) применяли в отношении признаков эритемы, эксфолиации и отслаивания. Общую оценку в баллах для каждой мыши (с максимумом 9) рассчитывали по сумме отдельных баллов для каждого из трех параметров.

Возникновение экзематозных поражений кожи век глаз контролировали в конце исследования и отдельно оценивали блефарит в баллах по его тяжести (0: нормальное состояние, 1: эритема век глаз и/или отек, 2: эритема век глаз, отек и образование чешуек, 3: эритема век глаз, отек, образование чешуек, изъязвление). Максимальный балл блефарита (среднее значение для обоих глаз) для каждой мыши составляет 3.

9.2. Эффективность МАВ#1 в модели спонтанного и хронического АД мыши, характеризующейся чешуйчатым хвостом

Клиническая оценка в баллах воспаления кожи показывает, что мыши, характеризующиеся чешуйчатым хвостом, уже имели признаки спонтанно возникшего экзематозноподобного дерматита при начале обработки, который в дальнейшем прогрессировал в ходе последующего 6-недельного периода в клинически выраженный дерматит у необработанных животных. Обработка с помощью МАВ#1 снижает прогрессирование со значительным эффектом, сравнимым с эффектом дексаметазона, который наблюдался при самой высокой тестируемой дозе 30 мг/кг (фигура 10). Аналогичный эффект антитела МАВ#1 наблюдают в степени блефарита в конце лечения (фигура 11). .

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> MORPHOSYS AG

<120> Антитела к IL-17C

<130> MS248/РСТ

<140> EP 16156582.5

<141> 2016-02-19

<150> EP 16156651.8

<151> 2016-02-22

<150> EP 16156651.8

<151> 2016-02-22

<160> 71

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 197

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Thr Leu Leu Pro Gly Leu Leu Phe Leu Thr Trp Leu His Thr Cys
1 5 10 15

Leu Ala His His Asp Pro Ser Leu Arg Gly His Pro His Ser His Gly
20 25 30

Thr Pro His Cys Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Pro Leu Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Pro His Leu Leu Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val
50 55 60

Ala Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Ser His Arg Gly Arg His Glu
65 70 75 80

Arg Pro Ser Ala Thr Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val
85 90 95

Leu Glu Ala Asp Thr His Gln Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Arg
100 105 110

Val Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu
115 120 125

Cys Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Ala Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala
130 135 140

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

Glu Phe Ile Arg Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Leu Pro Arg Ser
180 185 190

Thr Gln

<210> 3

<211> 197

<212> BEJOK

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 3

Met Thr Leu Leu Pro Gly Leu Leu Phe Leu Thr Trp Leu His Ala Cys
1 5 10 15

Leu Ala His Gln Asp Pro Phe Leu Arg Gly His Pro His Thr His Gly
20 25 30

Thr Pro Arg Cys Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Pro Leu Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Pro His Leu Leu Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val
50 55 60

Ala Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Arg Arg Arg His Asp
65 70 75 80

Arg Pro Ser Ala Ala Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val
85 90 95

Leu Glu Ala Asp Thr His Gln Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Arg
100 105 110

Val Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu
115 120 125

Cys Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Pro Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Asn Ser Val Arg Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg
145 150 155 160

Arg Pro Cys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Leu Pro Thr Pro Gly Ala Phe
165 170 175

Ala Phe His Thr Glu Phe Ile Arg Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val
180 185 190

Leu Pro Arg Ser Val

<210> 4

<211> 866

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20 25 30

Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35 40 45

Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60

Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65 70 75 80

His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85 90 95

Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110

Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125

Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140

Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160

Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175

Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190

Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205

Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
 210 215 220

Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
 225 230 235 240

Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
 245 250 255

Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
 260 265 270

Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285

Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
 290 295 300

Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
 305 310 315 320

Val Tyr Trp Phe Ile Thr Gly Ile Ser Ile Leu Leu Val Gly Ser Val
 325 330 335

Ile Leu Leu Ile Val Cys Met Thr Trp Arg Leu Ala Gly Pro Gly Ser
 340 345 350

Glu Lys Tyr Ser Asp Asp Thr Lys Tyr Thr Asp Gly Leu Pro Ala Ala
 355 360 365

Asp Leu Ile Pro Pro Pro Leu Lys Pro Arg Lys Val Trp Ile Ile Tyr
 370 375 380

Ser Ala Asp His Pro Leu Tyr Val Asp Val Val Leu Lys Phe Ala Gln
 385 390 395 400

Phe Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Glu Val Ala Leu Asp Leu Leu Glu
 405 410 415

Glu Gln Ala Ile Ser Glu Ala Gly Val Met Thr Trp Val Gly Arg Gln
 420 425 430

Lys Gln Glu Met Val Glu Ser Asn Ser Lys Ile Ile Val Leu Cys Ser
 435 440 445

Arg Gly Thr Arg Ala Lys Trp Gln Ala Leu Leu Gly Arg Gly Ala Pro
 450 455 460

Val Arg Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr
 465 470 475 480

Ala Ala Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe
 485 490 495

Gly Thr Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp
 500 505 510

Val Pro Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg
 515 520 525

Phe Glu Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro
 530 535 540

Gly Arg Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg
 545 550 555 560

Ser Pro Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp
 565 570 575

Trp Gln Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Ser
 580 585 590

Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu
 595 600 605

Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val
 610 615 620

Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly
 625 630 635 640

Glu Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro
 645 650 655

Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala
 660 665 670

Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp
 675 680 685

Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro
 690 695 700

Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro
 705 710 715 720

Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser
 725 730 735

Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met
740 745 750

Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys
755 760 765

Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu
770 775 780

Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser
785 790 795 800

Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu
805 810 815

Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
820 825 830

Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
835 840 845

Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro
850 855 860

Ser Ala
865

<210> 5
<211> 667
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 5
Met Gly Ser Ser Arg Leu Ala Ala Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ile
1 5 10 15

Val Ile Asp Leu Ser Asp Ser Ala Gly Ile Gly Phe Arg His Leu Pro
20 25 30

His Trp Asn Thr Arg Cys Pro Leu Ala Ser His Thr Asp Asp Ser Phe
35 40 45

Thr Gly Ser Ser Ala Tyr Ile Pro Cys Arg Thr Trp Trp Ala Leu Phe
50 55 60

Ser Thr Lys Pro Trp Cys Val Arg Val Trp His Cys Ser Arg Cys Leu
65 70 75 80

Cys Gln His Leu Leu Ser Gly Gly Ser Gly Leu Gln Arg Gly Leu Phe

85

90

95

His Leu Leu Val Gln Lys Ser Lys Lys Ser Ser Thr Phe Lys Phe Tyr
 100 105 110

Arg Arg His Lys Met Pro Ala Pro Ala Gln Arg Lys Leu Leu Pro Arg
 115 120 125

Arg His Leu Ser Glu Lys Ser His His Ile Ser Ile Pro Ser Pro Asp
 130 135 140

Ile Ser His Lys Gly Leu Arg Ser Lys Arg Thr Gln Pro Ser Asp Pro
 145 150 155 160

Glu Thr Trp Glu Ser Leu Pro Arg Leu Asp Ser Gln Arg His Gly Gly
 165 170 175

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

Thr Ile Ser Ser Gly Pro Glu Val Ser Val Arg Leu Cys His Gln Trp
 195 200 205

Ala Leu Glu Cys Glu Glu Leu Ser Ser Pro Tyr Asp Val Gln Lys Ile
 210 215 220

Val Ser Gly Gly His Thr Val Glu Leu Pro Tyr Glu Phe Leu Leu Pro
 225 230 235 240

Cys Leu Cys Ile Glu Ala Ser Tyr Leu Gln Glu Asp Thr Val Arg Arg
 245 250 255

Lys Lys Cys Pro Phe Gln Ser Trp Pro Glu Ala Tyr Gly Ser Asp Phe
 260 265 270

Trp Lys Ser Val His Phe Thr Asp Tyr Ser Gln His Thr Gln Met Val
 275 280 285

Met Ala Leu Thr Leu Arg Cys Pro Leu Lys Leu Glu Ala Ala Leu Cys
 290 295 300

Gln Arg His Asp Trp His Thr Leu Cys Lys Asp Leu Pro Asn Ala Thr
 305 310 315 320

Ala Arg Glu Ser Asp Gly Trp Tyr Val Leu Glu Lys Val Asp Leu His
 325 330 335

Pro Gln Leu Cys Phe Lys Phe Ser Phe Gly Asn Ser Ser His Val Glu

340

345

350

Cys Pro His Gln Thr Gly Ser Leu Thr Ser Trp Asn Val Ser Met Asp
355 360 365

Thr Gln Ala Gln Gln Leu Ile Leu His Phe Ser Ser Arg Met His Ala
370 375 380

Thr Phe Ser Ala Ala Trp Ser Leu Pro Gly Leu Gly Gln Asp Thr Leu
385 390 395 400

Val Pro Pro Val Tyr Thr Val Ser Gln Ala Arg Gly Ser Ser Pro Val
405 410 415

Ser Leu Asp Leu Ile Ile Pro Phe Leu Arg Pro Gly Cys Cys Val Leu
420 425 430

Val Trp Arg Ser Asp Val Gln Phe Ala Trp Lys His Leu Leu Cys Pro
435 440 445

Asp Val Ser Tyr Arg His Leu Gly Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala
450 455 460

Leu Leu Thr Leu Leu Gly Val Val Leu Ala Leu Thr Cys Arg Arg Pro
465 470 475 480

Gln Ser Gly Pro Gly Pro Ala Arg Pro Val Leu Leu Leu His Ala Ala
485 490 495

Asp Ser Glu Ala Gln Arg Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Glu Leu Leu
500 505 510

Arg Ala Ala Leu Gly Gly Gly Arg Asp Val Ile Val Asp Leu Trp Glu
515 520 525

Gly Arg His Val Ala Arg Val Gly Pro Leu Pro Trp Leu Trp Ala Ala
530 535 540

Arg Thr Arg Val Ala Arg Glu Gln Gly Thr Val Leu Leu Leu Trp Ser
545 550 555 560

Gly Ala Asp Leu Arg Pro Val Ser Gly Pro Asp Pro Arg Ala Ala Pro
565 570 575

Leu Leu Ala Leu Leu His Ala Ala Pro Arg Pro Leu Leu Leu Leu Ala
580 585 590

Tyr Phe Ser Arg Leu Cys Ala Lys Gly Asp Ile Pro Pro Pro Leu Arg

595

600

605

Ala Leu Pro Arg Tyr Arg Leu Leu Arg Asp Leu Pro Arg Leu Leu Arg
610 615 620

Ala Leu Asp Ala Arg Pro Phe Ala Glu Ala Thr Ser Trp Gly Arg Leu
625 630 635 640

Gly Ala Arg Gln Arg Arg Gln Ser Arg Leu Glu Leu Cys Ser Arg Leu
645 650 655

Glu Arg Glu Ala Ala Arg Leu Ala Asp Leu Gly
660 665

<210> 6

<211> 637

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 6

Met Gly Ser Pro Arg Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ser Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ile Gly Leu Ala Val Ser Ala Arg Val Ala Cys Pro Cys Leu Arg
20 25 30

Ser Trp Thr Ser His Cys Leu Leu Ala Tyr Arg Val Asp Lys Arg Phe
35 40 45

Ala Gly Leu Gln Trp Gly Trp Phe Pro Leu Leu Val Arg Lys Ser Lys
50 55 60

Ser Pro Pro Lys Phe Glu Asp Tyr Trp Arg His Arg Thr Pro Ala Ser
65 70 75 80

Phe Gln Arg Lys Leu Leu Gly Ser Pro Ser Leu Ser Glu Glu Ser His
85 90 95

Arg Ile Ser Ile Pro Ser Ser Ala Ile Ser His Arg Gly Gln Arg Thr
100 105 110

Lys Arg Ala Gln Pro Ser Ala Ala Glu Gly Arg Glu His Leu Pro Glu
115 120 125

Ala Gly Ser Gln Lys Cys Gly Gly Pro Glu Phe Ser Phe Asp Leu Leu
130 135 140

Pro Glu Val Gln Ala Val Arg Val Thr Ile Pro Ala Gly Pro Lys Ala
145 150 155 160

Ser Val Arg Leu Cys Tyr Gln Trp Ala Leu Glu Cys Glu Asp Leu Ser
165 170 175

Ser Pro Phe Asp Thr Gln Lys Ile Val Ser Gly Gly His Thr Val Asp
180 185 190

Leu Pro Tyr Glu Phe Leu Leu Pro Cys Met Cys Ile Glu Ala Ser Tyr
195 200 205

Leu Gln Glu Asp Thr Val Arg Arg Lys Lys Cys Pro Phe Gln Ser Trp
210 215 220

Pro Glu Ala Tyr Gly Ser Asp Phe Trp Gln Ser Ile Arg Phe Thr Asp
225 230 235 240

Tyr Ser Gln His Asn Gln Met Val Met Ala Leu Thr Leu Arg Cys Pro
245 250 255

Leu Lys Leu Glu Ala Ser Leu Cys Trp Arg Gln Asp Pro Leu Thr Pro
260 265 270

Cys Glu Thr Leu Pro Asn Ala Thr Ala Gln Glu Ser Glu Gly Trp Tyr
275 280 285

Ile Leu Glu Asn Val Asp Leu His Pro Gln Leu Cys Phe Lys Phe Ser
290 295 300

Phe Glu Asn Ser Ser His Val Glu Cys Pro His Gln Ser Gly Ser Leu
305 310 315 320

Pro Ser Trp Thr Val Ser Met Asp Thr Gln Ala Gln Gln Leu Thr Leu
325 330 335

His Phe Ser Ser Arg Thr Tyr Ala Thr Phe Ser Ala Ala Trp Ser Asp
340 345 350

Pro Gly Leu Gly Pro Asp Thr Pro Met Pro Pro Val Tyr Ser Ile Ser
355 360 365

Gln Thr Gln Gly Ser Val Pro Val Thr Leu Asp Leu Ile Ile Pro Phe
370 375 380

Leu Arg Gln Glu Asn Cys Ile Leu Val Trp Arg Ser Asp Val His Phe
385 390 395 400

Ala Trp Lys His Val Leu Cys Pro Asp Val Ser His Arg His Leu Gly
405 410 415

Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala Leu Thr Ala Leu Val Gly Val Val
420 425 430

Leu Val Leu Leu Gly Arg Arg Leu Leu Pro Gly Ser Gly Arg Thr Arg
435 440 445

Pro Val Leu Leu Leu His Ala Ala Asp Ser Glu Ala Gln Arg Arg Leu
450 455 460

Val Gly Ala Leu Ala Glu Leu Leu Arg Thr Ala Leu Gly Gly Gly Arg
465 470 475 480

Asp Val Ile Val Asp Leu Trp Glu Gly Thr His Val Ala Arg Ile Gly
485 490 495

Pro Leu Pro Trp Leu Trp Ala Ala Arg Glu Arg Val Ala Arg Glu Gln
500 505 510

Gly Thr Val Leu Leu Leu Trp Asn Cys Ala Gly Pro Ser Thr Ala Cys
515 520 525

Ser Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ser Leu Arg Thr Leu Leu Cys Ala Ala
530 535 540

Pro Arg Pro Leu Leu Leu Ala Tyr Phe Ser Arg Leu Cys Ala Lys Gly
545 550 555 560

Asp Ile Pro Arg Pro Leu Arg Ala Leu Pro Arg Tyr Arg Leu Leu Arg
565 570 575

Asp Leu Pro Arg Leu Leu Arg Ala Leu Asp Ala Gln Pro Ala Thr Leu
580 585 590

Ala Ser Ser Trp Ser His Leu Gly Ala Lys Arg Cys Leu Lys Asn Arg
595 600 605

Leu Glu Gln Cys His Leu Leu Glu Leu Glu Ala Ala Lys Asp Asp Tyr
610 615 620

Gln Gly Ser Thr Asn Ser Pro Cys Gly Phe Ser Cys Leu
625 630 635

<210> 7

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 7

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 8

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 8

Tyr Ile Gly Gly Val Gly Glu Gly Thr Gln Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 9

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

<210> 10

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 10

Gly Phe Thr Val Ser Asp Tyr
1 5

<210> 11

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 11
Gly Gly Val Gly Glu Gly
1 5

<210> 12
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 12
Gly Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 13
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 14
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 15
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 15

Gln Val Phe Thr Phe Pro Leu Val Thr Thr
1 5 10

<210> 16

<211> 110

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 16

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Phe Thr Phe Pro Leu Val Thr
85 90 95

Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 17

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 17

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

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

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

Ser Tyr Ile Gly Gly Val Gly Glu Gly Thr Gln Tyr Ala Glu 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 Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18

<211> 330

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 18

agctatgaac tgaccagcc gccgagcgtt agcgtagcc caggccagac cgccagcatt 60

acctgtagcg gcgacaaact gggcgacaaa tacgcctact ggtatcagca gaaaccgggc 120

cagagcccgg tgctggttat ctatcaggat agcaaacgcc cgagcggcat tccagaacgc 180

tttagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca ttagcggcac ccaggccgaa 240

gacgaagccg attattactg ccaggttttc actttcccgc tggttactac tgtgtttggc 300

ggcggtagca agctgaccgt gctgggccag 330

<210> 19

<211> 360

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 19

gaagtgcagc tgctggaaag cggtagcggc ctggtgcagc caggtagtag cctgagcctg 60

agctgtgccg caagcggcct cacagtgtcc gactacgcaa tgcattgggt gcgccaagca 120

ccaggcaaag gcctggaatg ggtgagttac ataggtggcg tgggtgaggg gacacaatat 180

gcagagagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agtcgagata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg ggcagaagat accgcagttt attattgcbc gcgtgggttc 300

gcaatccggtt attatggatt tgattattgg ggccagggca ccttggttac tgtctcgagc 360

<210> 20

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 20

Ser Asp His Tyr Ile Ser

1 5

<210> 21

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 21

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

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 22

Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 23
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
1 5

<210> 24
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 24
Ser Ser Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 25
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 25
Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 26
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 26
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 27
Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический пептид"

<400> 28
Ala Ser Arg Gly Ser Arg Arg Val Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 29
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 29
Gln Ser 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys 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 Ala Ser Arg Gly Ser Arg
85 90 95

Arg Val Leu Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 30
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 30
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 339
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 31
cagagcgccc tgaccagcc agccagcggt agcggtagcc caggccagag cattaccatt 60
agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctataacc tggttagctg gtatcagcag 120
catccgggca aagccccgaa actgatgatc tatgaaggca gcaaacgccc gagcggcggtt 180
agcaaccgct ttagtggcag caaaagcggc aacaccgcca gcttgaccat tagcggcctg 240
caagccgaag acgaagccga ttattactgc gcaagtcggg gaagccgctc tgtgctgtat 300
gtttttggcg gcggtaccaa gctgaccgtg ctgggccag 339

<210> 32

<211> 360
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 32
 caggtgcagc tgggtgaaag cggcgggtggc ctgggtgaaac cagggcggtag cctgcgctg 60
 agctgcgccg ccagcggcctt taccttttagc gatcattaca ttagctggat tcgccaggcc 120
 ccaggcaaag gcctggaatg ggtagctat attagcagca gtggcagcac cacctattac 180
 gccgagagcg tgaaggccg ctttaccatt agccgcgata acgccaataa cagcctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg ggccgaagat accgccgtgt attattgcbc gcgacaatcc 300
 tactatttcc tgccttattt cgacgtttgg ggccagggca ccctgggttac tgtctcgagc 360

<210> 33
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 33
 gactacgcaa tgcatt 15

<210> 34
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 34
 tacataggtg gcgtgggtga ggggacacaa tatgcagaga gcgtgaaagg t 51

<210> 35
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 35
 ggtttcgcaa tccggttatta tggatttgat tat 33

<210> 36
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 36
ggcttcacag tgtccgacta c 21

<210> 37
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 37
ggtggcgtgg gtgagggg 18

<210> 38
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 38
ggtttcgcaa tccgttatta tggatttgat tat 33

<210> 39
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 39
agcggcgaca aactgggcga caaatcgcc tac 33

<210> 40
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 40
caggatagca aacgccccgag c 21

<210> 41
<211> 30
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 41
caggttttca ctttcccgct ggttactact 30

<210> 42
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 42
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Phe Thr Phe Pro Leu Val Thr
85 90 95

Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 43

<211> 450

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 43

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

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

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

Ser Tyr Ile Gly Gly Val Gly Glu Gly Thr Gln Tyr Ala Glu 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 Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370

375

380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 44
<211> 642
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 44
agctatgaac tgaccagcc gccgagcggt agcgtagcc caggccagac cgccagcatt 60
acctgtagcg gcgacaaact gggcgacaaa tacgcctact ggtatcagca gaaaccgggc 120
cagagcccgg tgctggttat ctatcaggat agcaaaccgc cgagcggcat tccagaacgc 180
tttagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca ttagcggcac ccaggccgaa 240
gacgaagccg attattactg ccaggttttc actttccgcg tggttactac tgtgtttggc 300
ggcggtagca agctgaccgt gctgggccag cccaaagccg cccctagcgt gaccctgttc 360
cccccaagca gcgaggaact ccaggccaac aaggccaccc tcgtgtgcct gatcagcgac 420
ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgata gcagccctgt gaaggccggc 480
gtggaacca ccacccccag caagcagagc aacaacaaat acgccgccag cagctacctg 540
agcctgacc ccgagcagtg gaagtccac agatcctaca gctgccaggt cacacacgag 600
ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccc accgagtgca gc 642

<210> 45
<211> 1350
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 45

gaagtgcagc tgctggaaag cgggtggcggc ctggtgcagc caggtggtag cctgcgctg	60
agctgtgccg caagcggctt cacagtgtcc gactacgcaa tgcattgggt gcgccaagca	120
ccaggcaaag gcctggaatg ggtgagttac ataggtggcg tgggtgaggg gacacaatat	180
gcagagagcg tgaaggtcg ctttaccatt agtcgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg ggcagaagat accgcagttt attattgcbc gcgtgggttc	300
gcaatccgtt attatggatt tgattattgg ggccagggca ccctggttac tgtctcgagc	360
gcgtcgacca aaggccccag cgtgttcct ctggcccca gcagcaagag cacctctggc	420
ggaacagccg ccctgggctg cctggcctcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgcccctgac cagcggcgtg cacaccttc cagccgtgct ccagagcagc	540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtcgtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacacaaagg tggacaagcg ggtggaacc	660
aagagctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggaggg	720
ccctccgtgt tcctgttccc cccaaagcct aaggacacc tgatgatcag ccggaccccc	780
gaagtgacct gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc ctgaagtga gtttaattgg	840
tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac	900
agcacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa	960
gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc	1020
aaggccaaag gccagccccg cgagccccag gtgtacacac tgccccctag ccgggaagag	1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctctgaagg gcttctacc cagcgcatt	1140
gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg	1200
ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagccgggtg	1260
cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1320
cagaagtccc tgagcctgag ccccggaag	1350

<210> 46

<211> 18

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 46

agcgatcatt acattagc

18

<210> 47
<211> 51
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 47
tatattagca gcagtggcag caccacctat tacgccgaga gcgtgaaagg c 51

<210> 48
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 48
caatcctact atttcctgcc ttatttcgac gtt 33

<210> 49
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 49
ggctttacst ttagcgatca t 21

<210> 50
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 50
agcagcagtg gcagcacc 18

<210> 51
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 51
caatcctact atttcctgcc ttatttcgac gtt 33

<210> 52
<211> 42
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 52
accggcaccg gcagcgacgt gggcagctat aacctgggta gc 42

<210> 53
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 53
gaaggcagca aacgsscgag c 21

<210> 54
<211> 33
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 54
gcaagtcggg gaagccgtcg tgtgctgtat gtt 33

<210> 55
<211> 217
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 55
Gln Ser 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 Ser Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys 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 Ala Ser Arg Gly Ser Arg
85 90 95

Arg Val Leu Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 56

<211> 450

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полипептид"

<400> 56

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30
 Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260

265

270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 57

<211> 651

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 57

cagagcgcgcc tgaccagcc agccagcggtt agcggtagcc caggccagag cattaccatt

60

agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctataacc tggttagctg gtatcagcag 120
catccgggca aagccccgaa actgatgata tatgaaggca gcaaacgccc gagcggcggtt 180
agcaaccgct ttagtggcag caaaagcggc aacaccgcca gcctgacat tagcggcctg 240
caagccgaag acgaagccga ttattactgc gcaagtcggg gaagccgtcg tgtgctgtat 300
gtttttggcg gcggtaccaa gctgaccgtg ctgggccagc ccaaagccgc ccctagcgtg 360
accctgttcc cccaagcag cgaggaactc caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
atcagcgact tctaccctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag cagccctgtg 480
aaggccggcg tggaaccac cccccagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc 540
agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcacaca gatcctacag ctgccaggtc 600
acacacgagg gcagcacctg ggaaaagacc gtggccccc cagagtgcag c 651

<210> 58

<211> 15

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 58

gactacgcta tgcac

15

<210> 59

<211> 51

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 59

tatatcggcg gcgtgggcca gggcacccag tacgctgagt ctgtgaaggg c

51

<210> 60

<211> 33

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 60

ggcttcgcca tccggtacta cggcttcgac tac

33

<210> 61

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 61
 ggcttcaccg tgtccgacta c 21

<210> 62
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 62
 ggcggcgtgg gscagggc 18

<210> 63
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 63
 ggcttcgcca tccggtacta cggcttcgac tac 33

<210> 64
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 64
 tccggcgaca agctgggcca taagtacgcc tac 33

<210> 65
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <221> источник
 <223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 65
caggactcca agcggccctc c 21

<210> 66
<211> 30
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: Синтетический олигонуклеотид"

<400> 66
caggtgttca ccttccccct ggtcaccacc 30

<210> 67
<211> 330
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 67
tcctacgagc tgaccagcc ccctccgtg tccgtgtctc ctggccagac cgcctccatc 60
acctgttccg gcgacaagct gggcgataag tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctggatc ctaccaggac tccaagcggc cctccggcat ccctgagcgg 180
ttctccggct csaactccgg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag 240
gacgaggccg actactactg ccaggtgttc accttcccc tggtcaccac cgtgttcggc 300
ggaggacca agctgaccgt gctgggccaag 330

<210> 68
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 68
gaggtgcagc tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 60
tcttgcccg cctccggctt caccgtgtcc gactacgcta tgactgggt ccgacaggcc 120
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctat atcggcggcg tgggcgaggg caccagtagc 180
gctgagtctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaggcttc 300

gccatccggt actacggctt cgactactgg ggccagggca ccctgggtcac cgtgtctagc 360

<210> 69

<211> 642

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 69

tcctacgagc tgaccsagcc cccctccgtg tccgtgtctc ctggccagac cgcctccatc 60
acctgttccg gcgacaagct gggcgataag tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120
cagtcccccg tgctgggtcat ctaccaggac tccaagcggc cctccggcat ccctgagcgg 180
ttctccggct csaactccgg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag 240
gacgaggccg actactactg ccaggtgttc accttcccc tggtcaccac cgtgttcggc 300
ggaggcacca agctgaccgt gctgggcccag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360
cccccatcct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tgggtctgcct gatctccgac 420
ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gctctctgt gaaggccggc 480
gtggaacca ccacccctc caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctctacctg 540
tcctgacc ccgagcagtg gaagtccac cggtcctaca gctgccaggt cacacacgag 600
ggctccaccg tggaaaagac cgtggcccct accgagtgct cc 642

<210> 70

<211> 1350

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 70

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggagga ctgggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 60
tcttgccg ccctccggctt caccgtgtcc gactacgcta tgcactgggt ccgacaggcc 120
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctat atcggcggcg tgggcgaggg caccagtac 180
gctgagtctg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaggcttc 300
gccatccggt actacggctt cgactactgg ggccagggca ccctgggtcac cgtgtctagc 360
gcctccacca agggcccctc cgtgttcctt ctggccccct ccagcaagtc cacctctggc 420
ggcaccgctg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc	540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcca gctctctggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaacct	660
aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg ccctgaact gctgggcgga	720
ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc	780
gaagtgacct gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg	840
tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac	900
tccacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa	960
gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc	1020
aaggccaagg gccagccccg cgagccccag gtgtacacac tgccccctag ccgggaagag	1080
atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctggtcaagg gcttctacct ctccgacatt	1140
gccgtggaat gggagtccaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg	1200
ctggactccg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgggtg	1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1320
cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag	1350

<210> 71

<211> 1350

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<221> источник

<223> /примечание="Описание искусственной последовательности: синтетический полинуклеотид"

<400> 71

caggtgcagc tgggtgaaag cggcgggtggc ctggtgaaac caggcggtag cctgcgcctg	60
agctgcgccg ccagcggcctt taccttttagc gatcattaca ttagctggat tcgccaggcc	120
ccaggcaaag gcctggaatg ggtagctat attagcagca gtggcagcac cacctattac	180
gccgagagcg tgaaggccg ctttaccatt agccgcgata acgcaaaaa cagcctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg ggccgaagat accgccgtgt attattgcbc gcgacaatcc	300
tactatttcc tgcttattt cgacgtttgg ggccagggca ccctggttac tgtctcgagc	360
gcgtcgacca aaggccccag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacctctggc	420
ggaacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagccgtgct ccagagcagc	540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtcgtgacc gtgccagca gcagcctggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacacaaagg tggacaagcg ggtggaacct	660

aagagctgcg	acaagaccca	cacctgtccc	ccctgccctg	cccctgaact	gctgggaggc	720
ccctccgtgt	tcctgttccc	cccaaagcct	aaggacaccc	tgatgatcag	ccggaccccc	780
gaagtgacct	gcgtgggtgt	ggacgtgtcc	cacgaggacc	ctgaagtgaa	gtttaattgg	840
tacgtggacg	gcgtggaagt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ccagagagga	acagtacaac	900
agcacctacc	gggtgggtgtc	cgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaaa	960
gagtacaagt	gcaaggtgtc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ccatcgagaa	aaccatcagc	1020
aaggccaaag	gccagccccg	cgagccccag	gtgtacacac	tgccccctag	ccgggaagag	1080
atgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgc	ctcgtgaagg	gcttctaccc	cagcgacatt	1140
gccgtggaat	gggagagcaa	cggccagccc	gagaacaact	acaagaccac	ccccctgtg	1200
ctggacagcg	acggctcatt	cttcctgtac	agcaagctga	ccgtggacaa	gagccggtgg	1260
cagcagggca	acgtgttcag	ctgctccgtg	atgcacgagg	cctgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagtccc	tgagcctgag	ccccggcaag				1350

Формула изобретения

1. Антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела перекрестно конкурируют с антителом, содержащим

(a) участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

(b) участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

2. Антитело или фрагмент антитела, специфичные в отношении IL-17C, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

(a) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 14, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 15, или

(b) участок HCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 27, и участок LCDR3, который содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID No.: 28.

3. Антитело или фрагмент антитела по п. 2, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат

(a) участок HCDR1 под SEQ ID No.: 7, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 8, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 9, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 13, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 14 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 15, или

(b) участок HCDR1 под SEQ ID No.: 20, участок HCDR2 под SEQ ID No.: 21, участок HCDR3 под SEQ ID No.: 22, участок LCDR1 под SEQ ID No.: 26, участок LCDR2 под SEQ ID No.: 27 и участок LCDR3 под SEQ ID No.: 28.

4. Антитело или фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов, где указанные антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека.

5. Выделенные антитело или фрагмент антитела по п. 4, где указанные антитело или фрагмент антитела являются специфичными в отношении IL-17C человека, IL-17C макака-крабоеда и IL-17C мыши.

6. Антитело или фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов, где указанные антитело или фрагмент антитела представляют собой антитело человека, гуманизированное или химерное антитело или фрагмент антитела человека, гуманизированного или химерного антитела.

7. Антитело или фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 17 и легкую цепь под SEQ ID No.: 16.

8. Антитело или фрагмент антитела по любому из пп. 1–7, где указанные антитело или фрагмент антитела содержат тяжелую цепь под SEQ ID No.: 30 и легкую цепь под SEQ ID No.: 29.

9. Антитело или фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов, где указанные антитело или фрагмент антитела являются выделенным антителом или фрагментом выделенного антитела.

10. Антитело или фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов, где указанные антитело или фрагмент антитела являются рекомбинантным антителом или фрагментом рекомбинантного антитела.

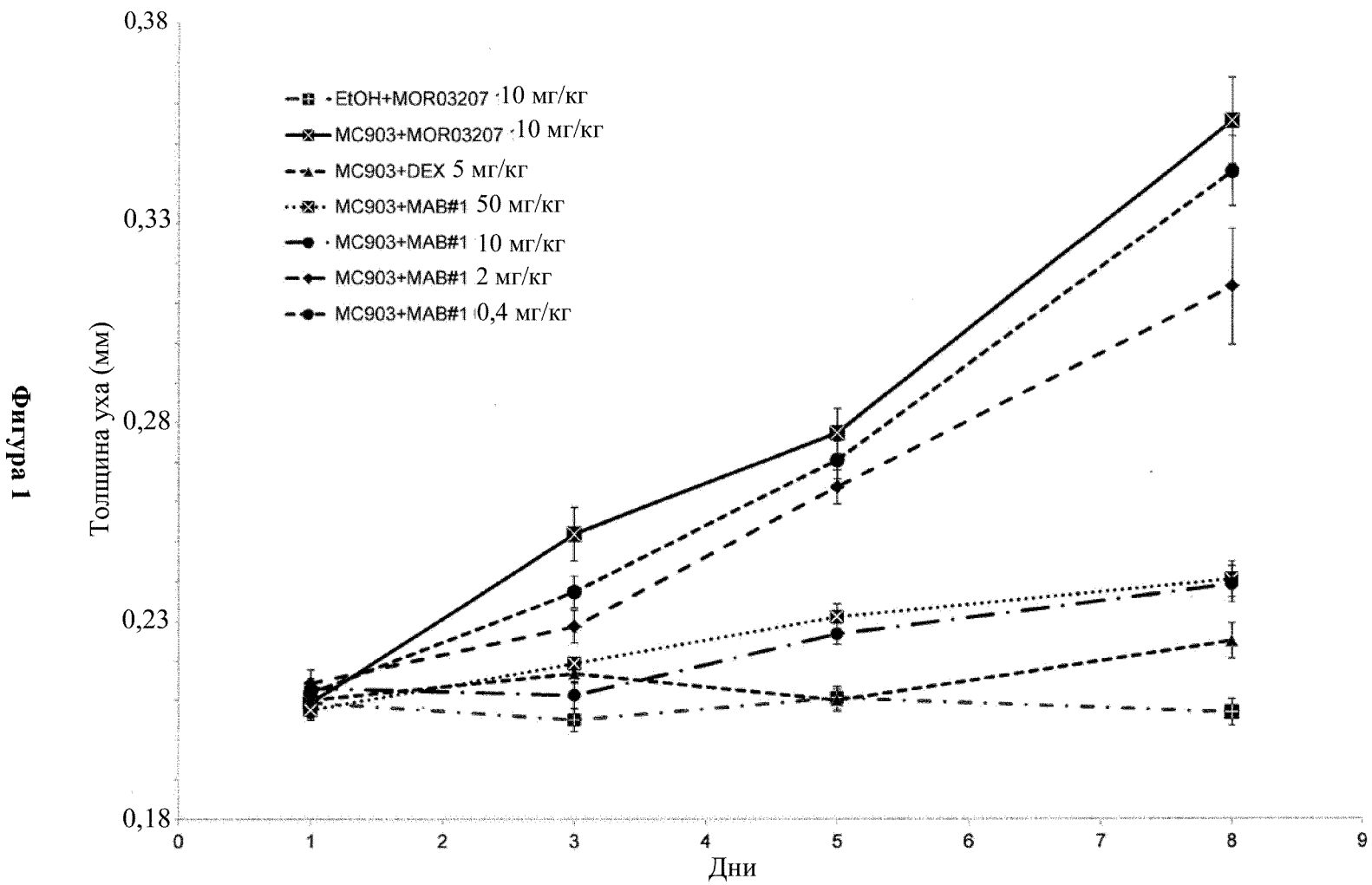
11. Антитело или фрагмент антитела по любому из предыдущих пунктов для применения в лечении субъекта, нуждающегося в этом.

12. Композиция на основе нуклеиновой кислоты, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты или множество последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих антитело или фрагмент антитела по любому из пп. 1–11.

13. Композиция на основе вектора, содержащая вектор или множество векторов, содержащих последовательность нуклеиновой кислоты или множество последовательностей нуклеиновой кислоты по п. 12.

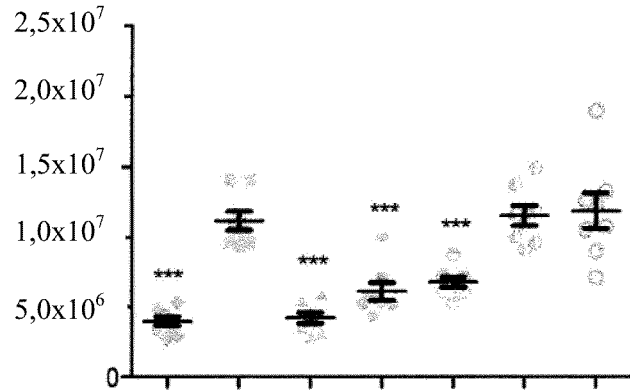
14. Клетка, содержащая композицию на основе вектора по п. 13.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или фрагмент антитела по любому из пп. 1–11 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

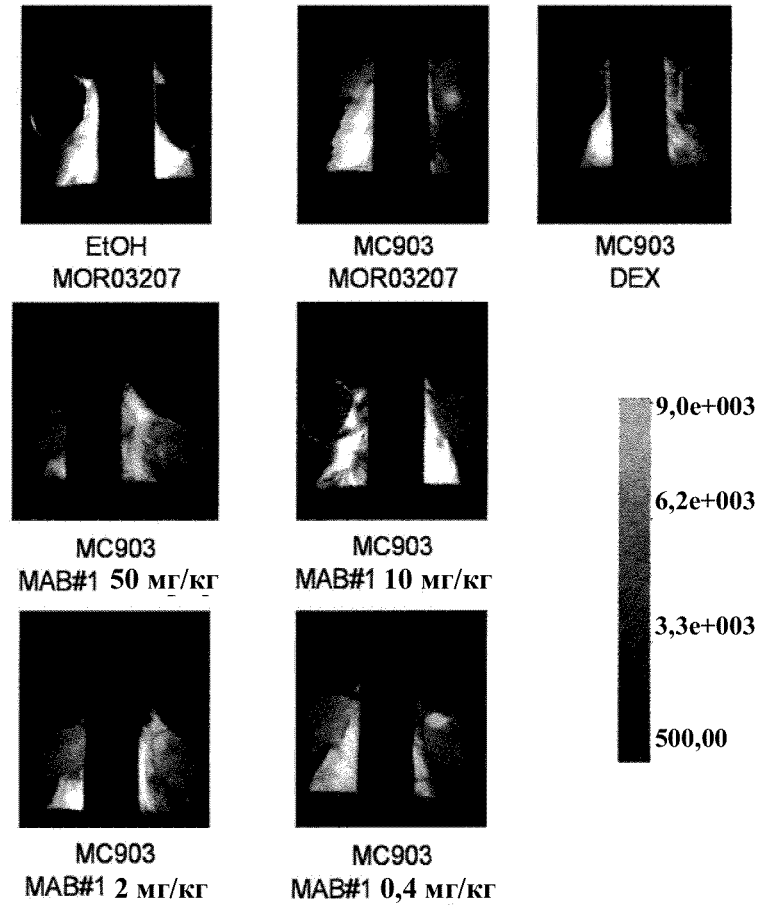


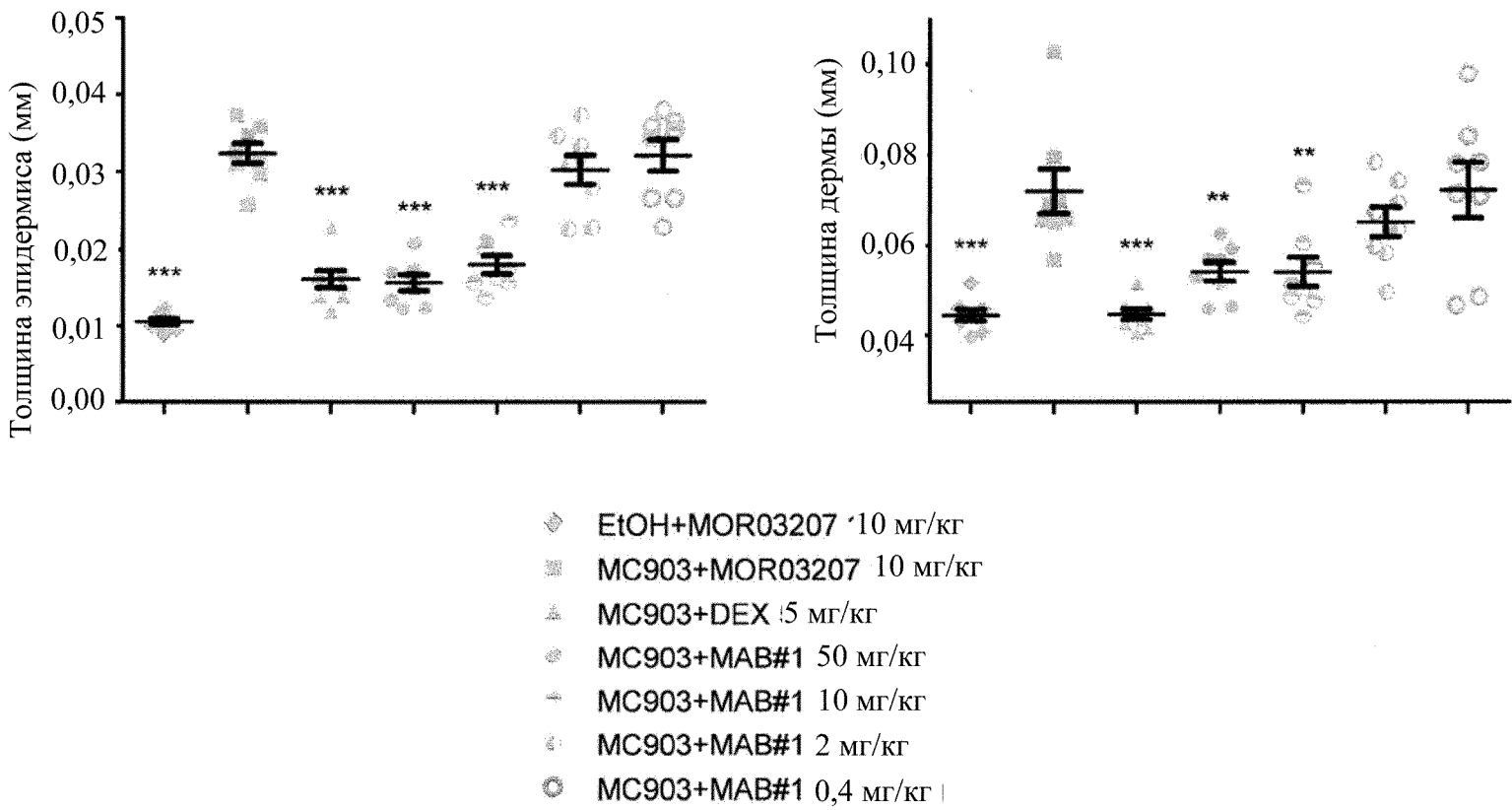
Фигура 2

Интенсивность (визуализация *in vivo*)



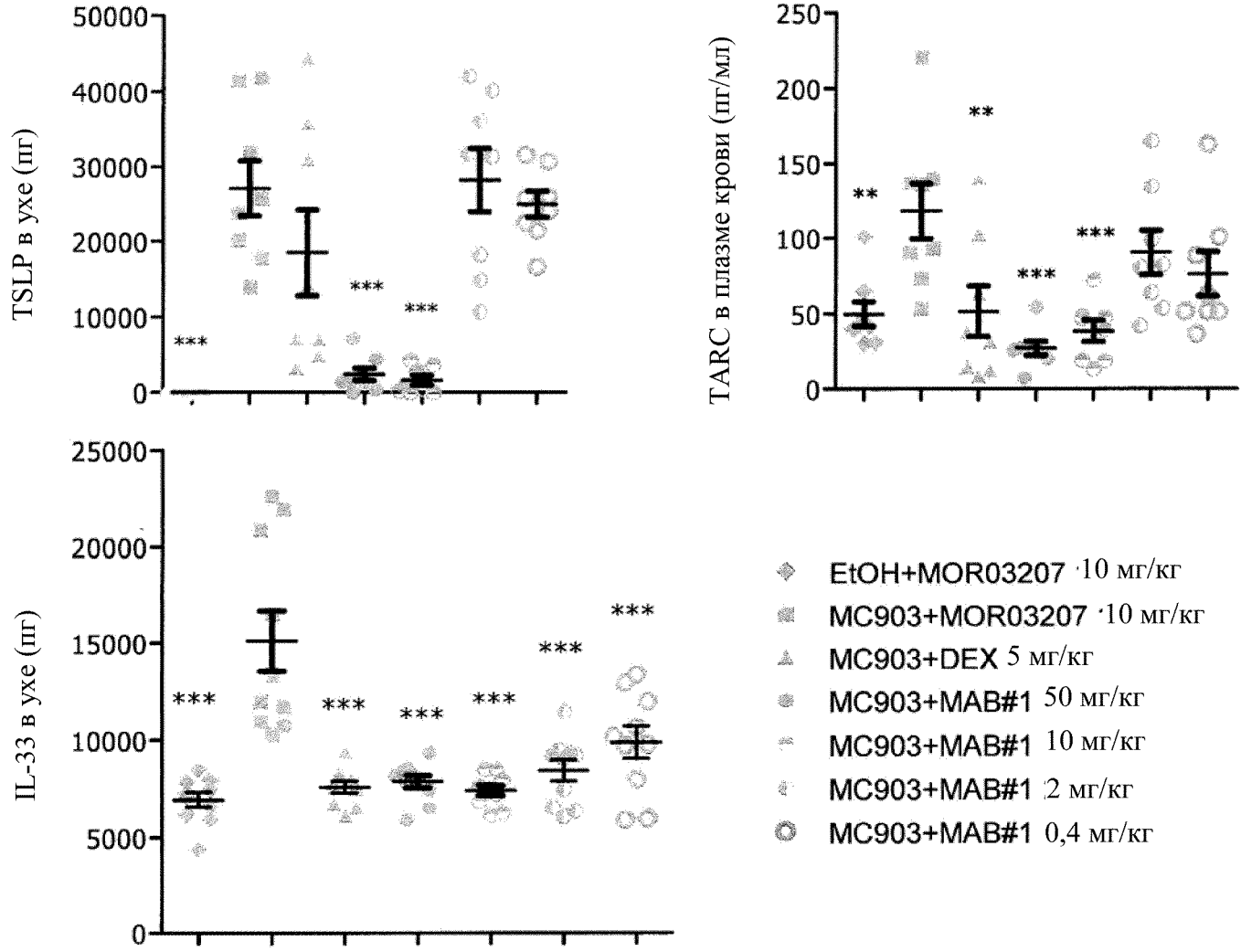
- ◆ EtOH+MOR03207 10 мг/кг
- MC903+MOR03207 10 мг/кг
- ▲ MC903+DEX 5 мг/кг
- ◆ MC903+MAB#1 150 мг/кг
- MC903+MAB#1 10 мг/кг
- MC903+MAB#1 2 мг/кг
- ◇ MC903+MAB#1 0,4 мг/кг

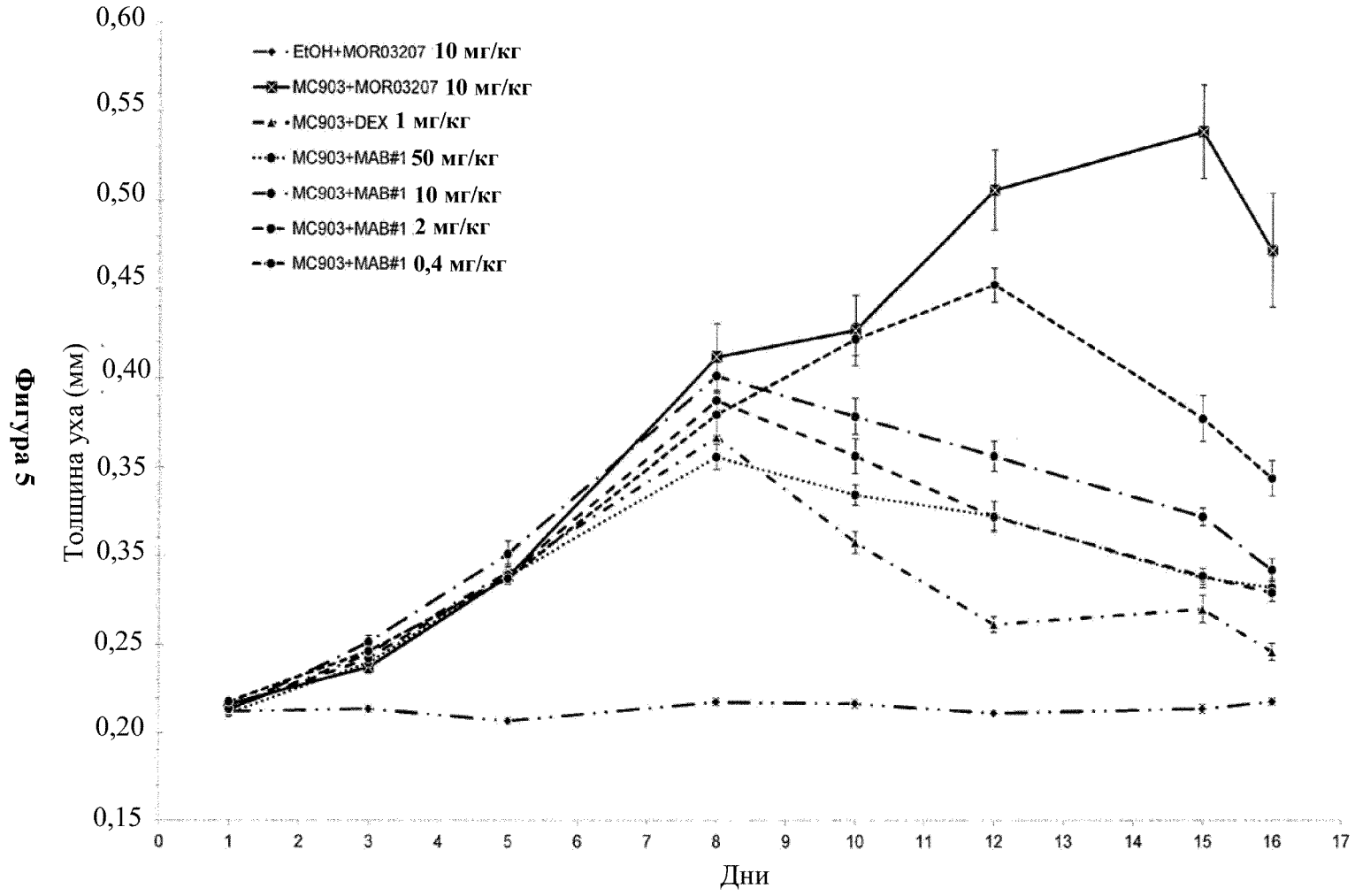




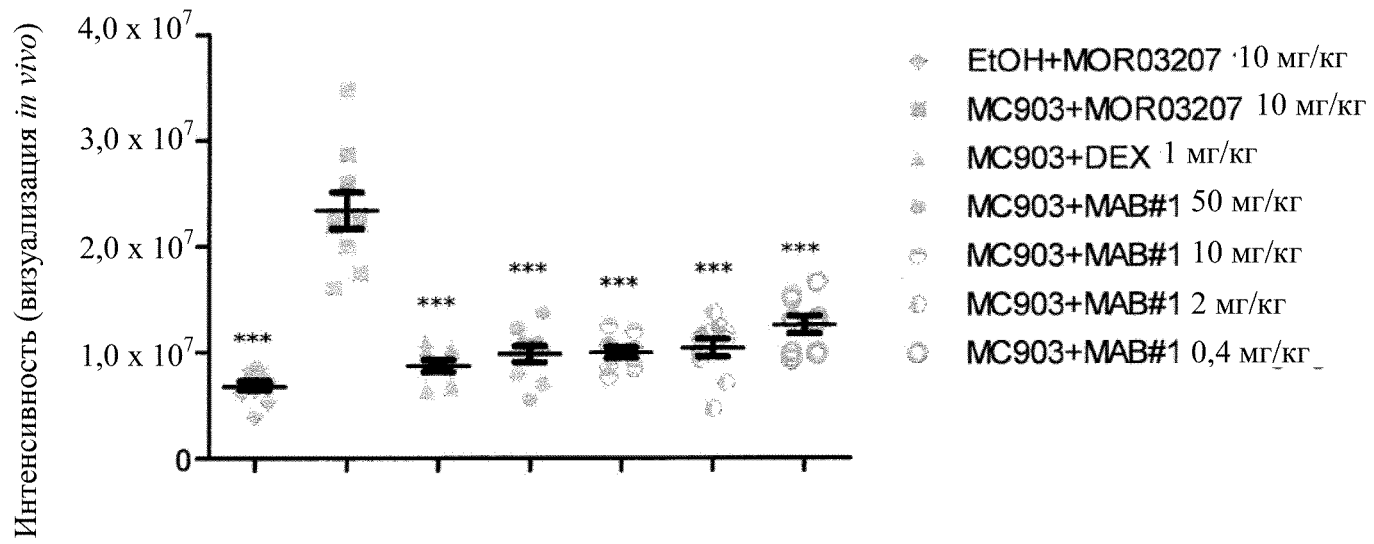
Фигура 3

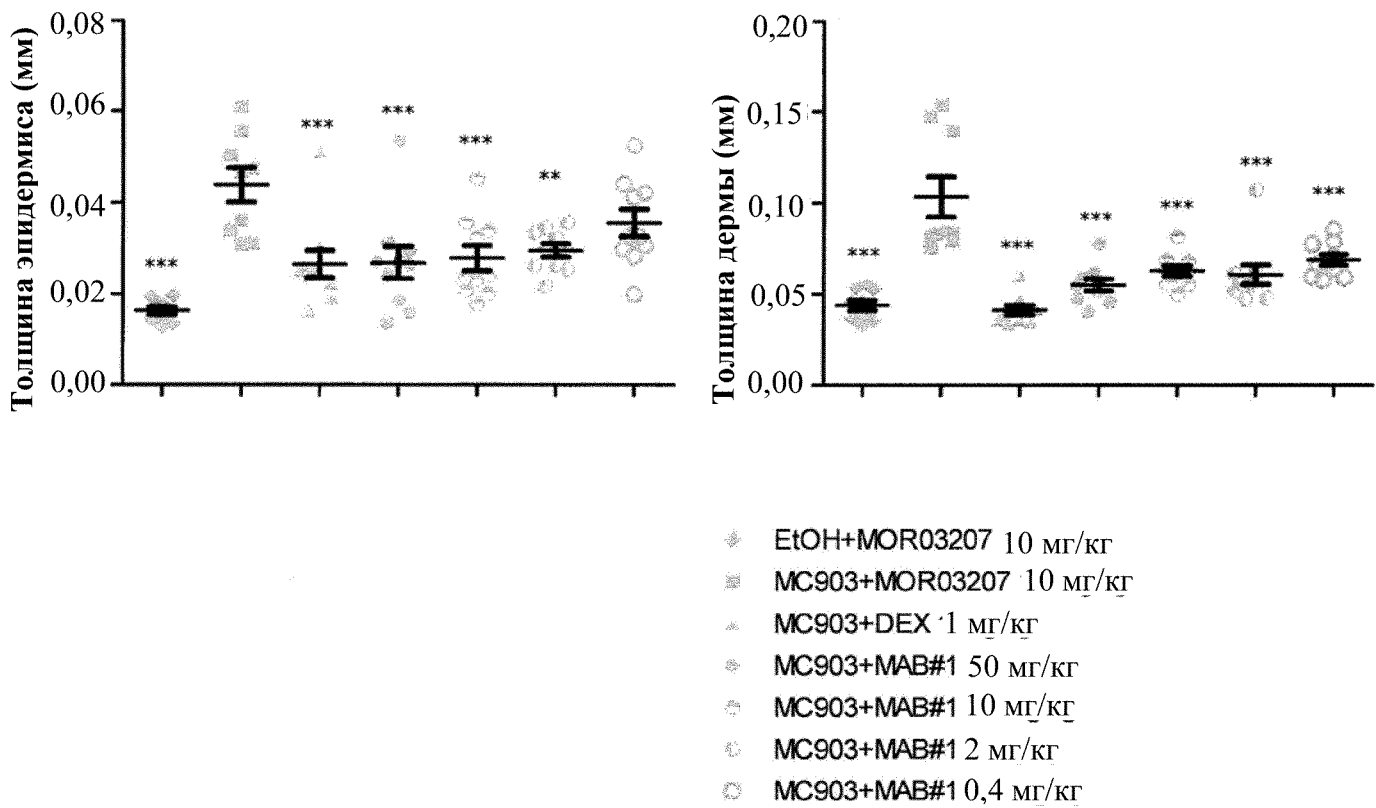
Фигура 4





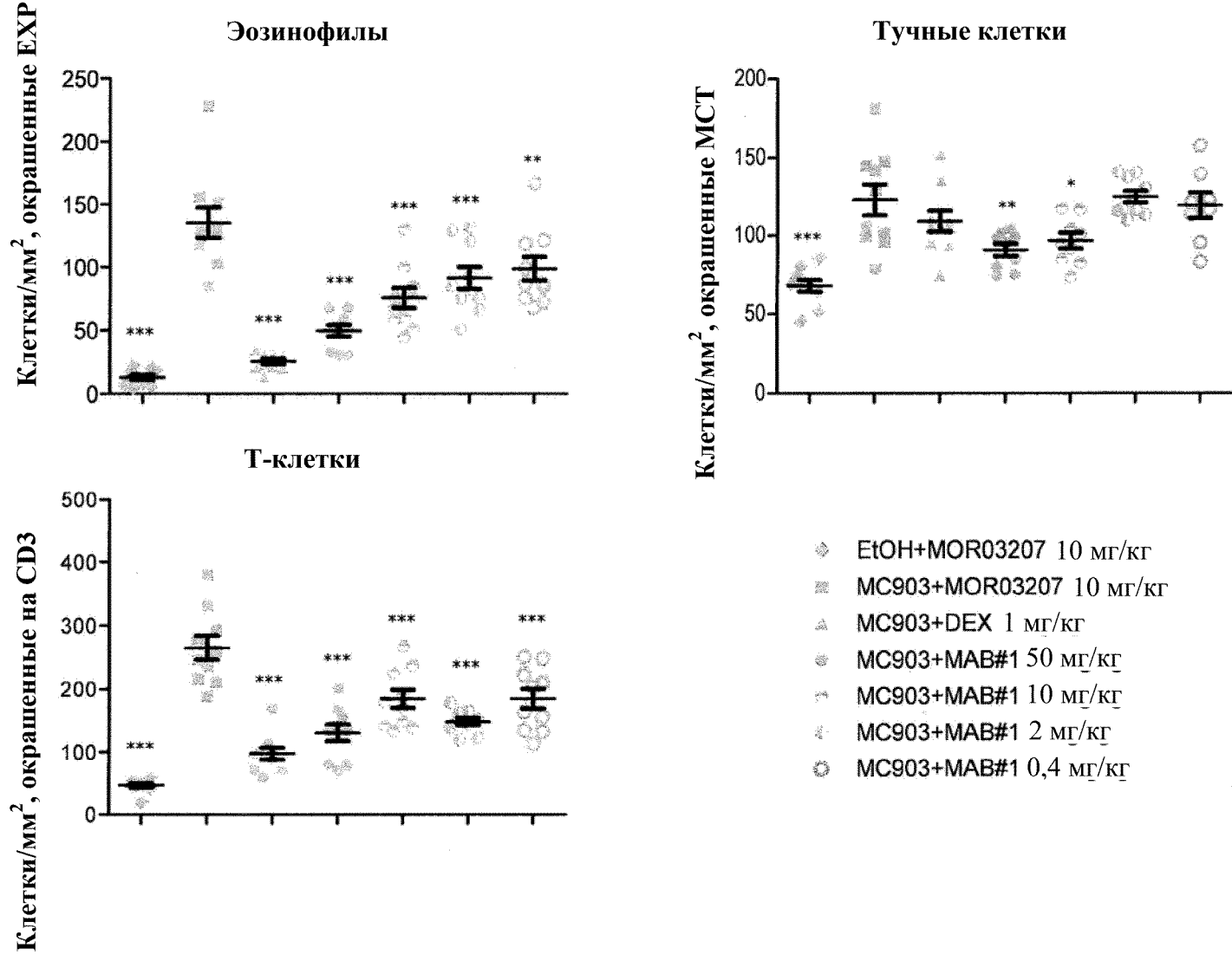
Фигура 6



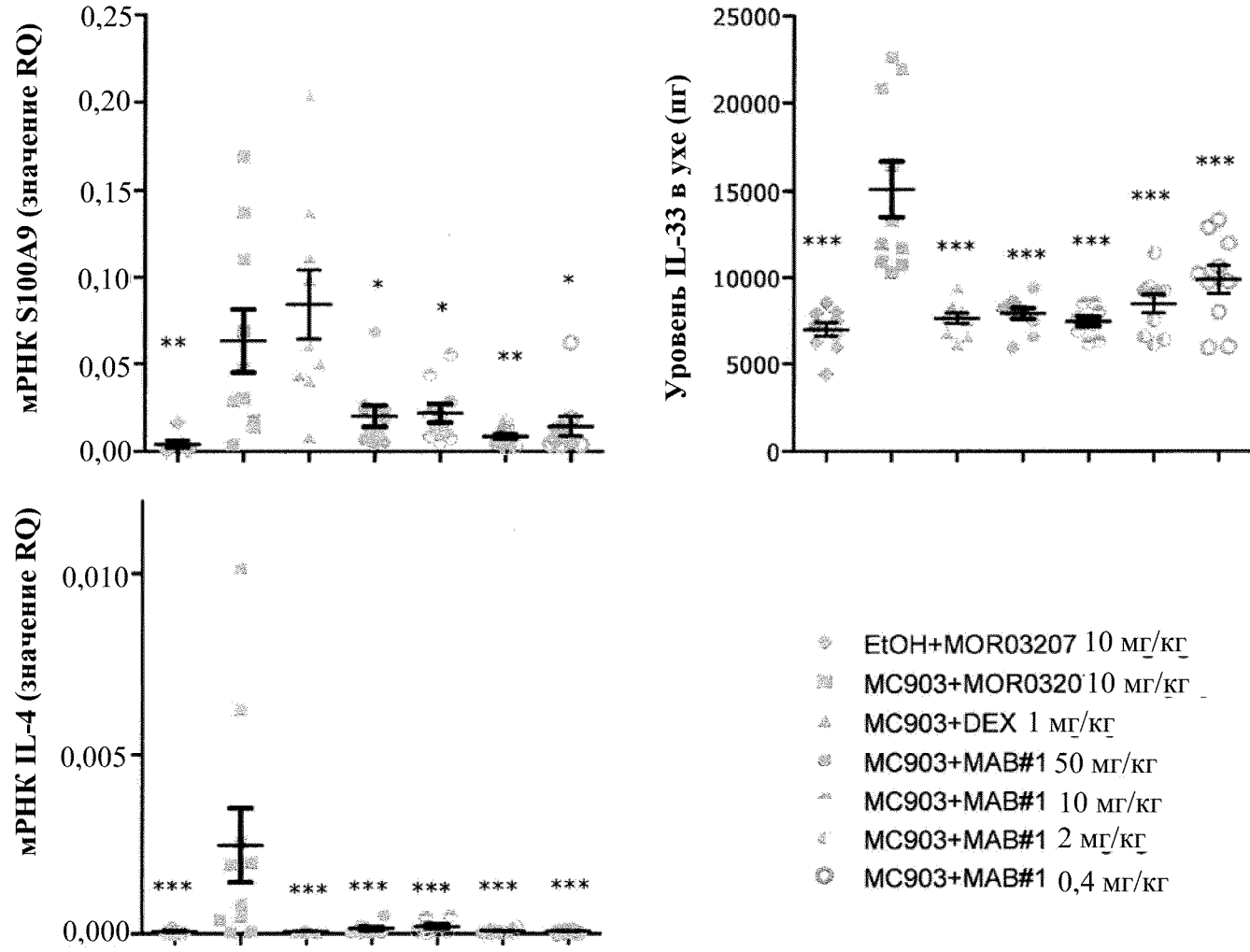


Фигура 7

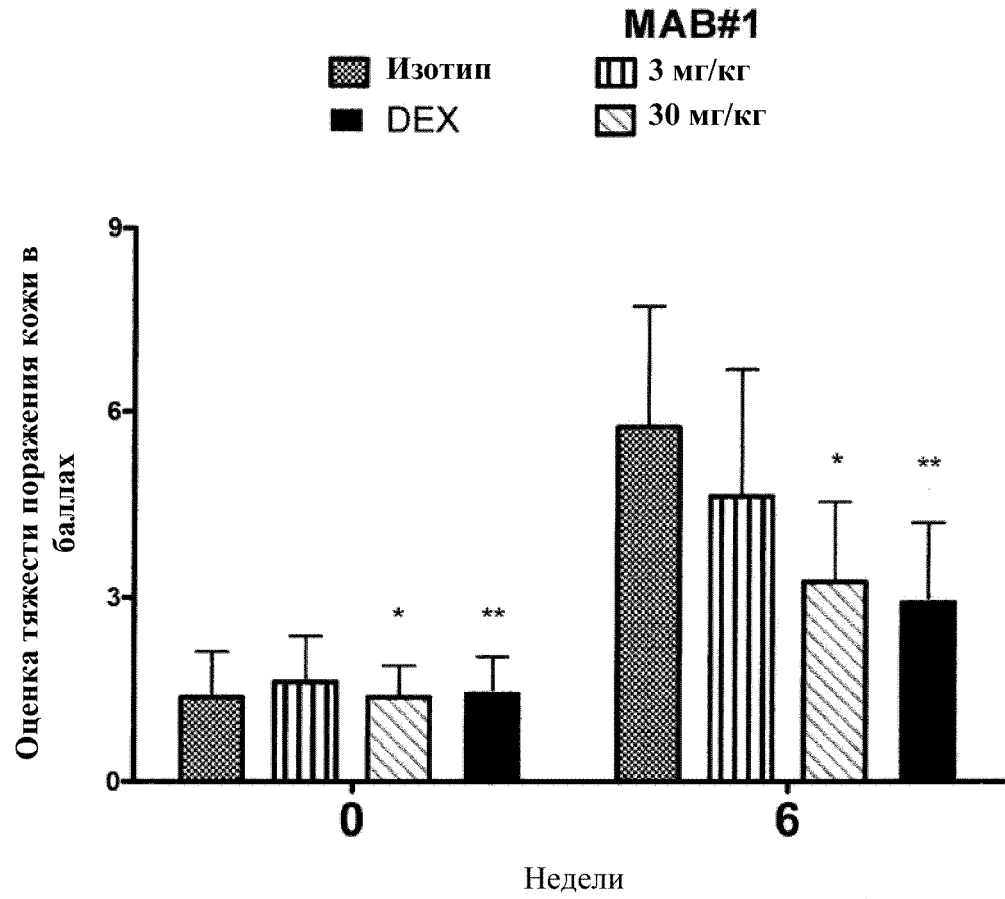
Фигура 8

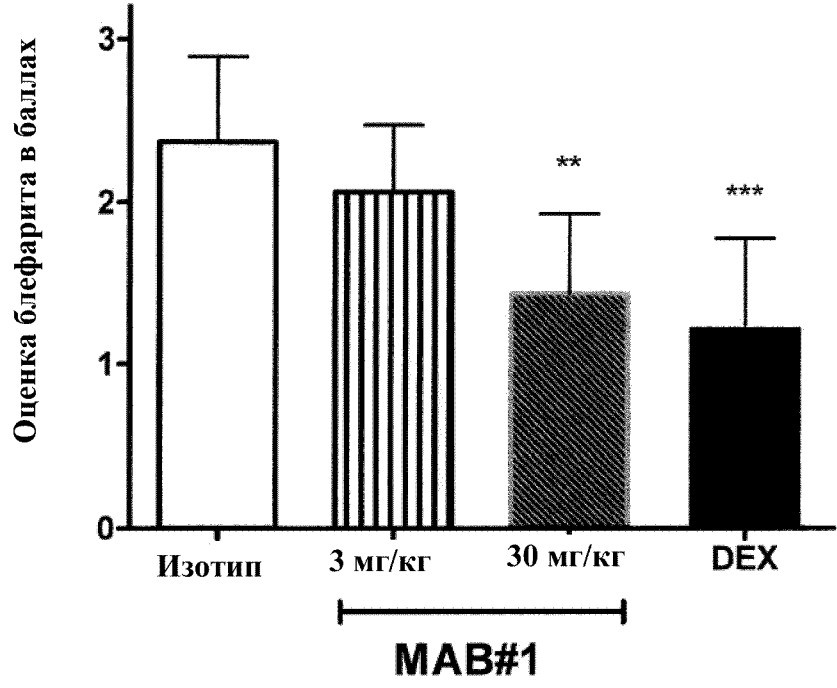


Фигура 9



Фигура 10





Фигура 11