

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041835**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.07

(21) Номер заявки
201500362

(22) Дата подачи заявки
2013.10.07

(51) Int. Cl. **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ RHO-КИНАЗЫ

(31) **61/710,373; 61/840,288**

(32) **2012.10.05; 2013.06.27**

(33) **US**

(43) **2015.08.31**

(86) **PCT/US2013/063752**

(87) **WO 2014/055996 2014.04.10**

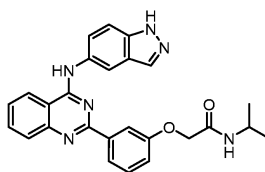
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАДМОН КОРПОРЕЙШН, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
**Поюровски Маша, Ким Чи-Ин, Лю
Кевин, Занин-Жоров Александра (US)**

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

(56) US-A1-20090306086
US-A1-20100144707
US-A1-20040002508
JIANG et al. "Fasudil, a Rho-Kinase Inhibitor, Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice", Int. J. Mol. Sci., 2012, vol. 13, pages 8293-8307 [Published: 4 July 2012], abstract; p. 8294, para 4 - p. 8295, para 2; Fig. 1; Fig. 2
Biswas et al. "Aberrant ROCK activation promotes the development of type I diabetes in NOD mice", Cell Immunol. 2011; 266(2): 111-115, abstract

(57) Изобретение относится к применению ингибитора ROCK2, представляющего собой соединение формулы XXXIVa или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения аутоиммунного расстройства у субъекта, где аутоиммунное расстройство представляет собой псориаз, атопический дерматит, экзему или реакцию "трансплантат против хозяина" (РТПХ).



XXXIVa

Также предложены способы лечения заболеваний и расстройств, включающие ингибирование ROCK1 и/или ROCK2.

B1

041835

041835

B1

Область изобретения

Изобретение относится к ингибиторам ROCK2.

Уровень техники

Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) является ключевым внутриклеточным регулятором цитоскелетной динамики и подвижности клеток. Rho-киназа регулирует ряд мишеней RhoA ниже по ходу сигнального пути посредством фосфорилирования, включая, например, легкую цепь миозина, связывающую субъединицу фосфатазы легкой цепи миозина и LIM-киназу 2. Эти субстраты регулируют организацию и сократительную способность волокон актина. В гладкомышечных клетках Rho-киназа является промежуточным звеном между кальциевой сенсibilизацией и сокращением гладкой мышцы. Ингибирование Rho-киназы приводит к блокированию мышечного сокращения, индуцированного 5-НТ и агонистом фенилэфрином. При введении в негладкомышечные клетки Rho-киназа вызывает образование стрессорного волокна и является необходимой для клеточной трансформации, опосредованной RhoA. Rho-киназа участвует в ряде клеточных процессов, включая, но не ограничиваясь этим, адгезию клеток, подвижность и миграцию клеток, контроль роста, сокращение клеток и цитокинез. Rho-киназа также участвует в активации транспортной системы обмена Na/H, образовании стрессорного волокна, активации аддукцина и физиологических процессах, таких как сужение сосудов, сжатие гладких мышц бронхов, сжатие гладкомышечных волокон сосудов и пролиферация эндотелиальных клеток, агрегация тромбоцитов и другие.

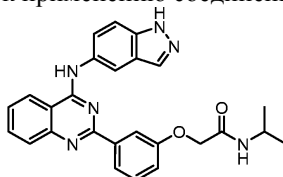
Ингибирование активности Rho-киназы в животных моделях показало ряд преимуществ ингибирования Rho-киназы для лечения заболеваний у человека. К этим моделям относятся модели сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, атеросклероз, рестеноз, гипертрофия сердца, глазная гипертензия, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, расстройства центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга, и неоплазии. Показано, что ингибирование активности Rho-киназы подавляет рост опухолевых клеток и метастазирование, ангиогенез, артериальные тромботические заболевания, такие как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, астму, регуляцию внутриглазного давления и резорбцию кости. Ингибирование активности Rho-киназы у пациентов оказывает положительное действие на контроль спазмов сосудов головного мозга и ишемии с последующим субарахноидальным кровоизлиянием, снижение внутриглазного давления, увеличение оттока глазной жидкости вследствие релаксации ткани трабекулярной сетки, улучшение кровообращения зрительного нерва и защиту здоровых ганглионарных клеток.

У млекопитающих Rho-киназа представлена двумя изоформами: ROCK1 (ROCK β ; p160-ROCK) и ROCK2 (ROCK α). ROCK1 и ROCK2, которые дифференциально экспрессируются и регулируются в специфических тканях. Например, ROCK1 экспрессируется на относительно высоком уровне повсеместно, тогда как ROCK2 предпочтительно экспрессируется в сердце, мозге и скелетной мускулатуре. Изоформы также экспрессируются в некоторых тканях и стадиях специфически. В отличие от ROCK2, ROCK1 является субстратом для расщепления каспазой-3 при апоптозе. Основным белком кальпонин, специфичный для гладкомышечных клеток, фосфорилируется только ROCK2.

Принимая во внимание количество возможных клеточных процессов и заболеваний, необходимы соединения, которые селективно ингибируют одну rho-киназу или ингибируют ROCK1 и ROCK2.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы XXXIVa



или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аутоиммунного расстройства у субъекта, где аутоиммунное расстройство представляет собой псориаз, атопический дерматит, экзему или реакцию "трансплантат против хозяина" (РТПХ).

В предпочтительных вариантах осуществления настоящее изобретение представляет собой применение указанного выше соединения формулы для лечения псориаза и реакции "трансплантат против хозяина".

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует, что селективный ингибитор ROCK2, KD025 (SLx 2119), ингибирует секрецию (А) и пролиферацию (В) IL-17/IL-21 в CD4⁺ Т-клетках человека *in vitro*.

Фиг. 2 иллюстрирует, что KD025 (SLx 2119) ингибирует фосфорилирование STAT3. (А) Предварительная обработка Т-клеток KD025 с последующей стимуляцией анти-CD3/CD28 антителами. (В) Культура клеток в условиях сдвига Th17 в течение 5 дней с последующей обработкой KD025 в течение 3 ч. (С) CD4⁺ Т-клетки активированы с помощью анти-CD3/CD28, TGF- β и IL-1 β с 0, 2,5, 5 или 10 мкМ KD025 в течение 48 ч.

Фиг. 3 иллюстрирует, что селективный ингибитор ROCK2, KD025, ингибирует продукцию IL-17, IL-21 и IFN- γ ex vivo в CD3/CD28-стимулированных CD4⁺ Т-клетках от пациентов с РА. Часть А: у пациентов с РА KD025 ингибирует ТКР стимуляцию IL-17 и IL-21, а также IFN- γ . Часть В: ингибирование продукции IFN- γ коррелирует с индексом активности заболевания (DAS). Часть С: количество Т-клеток, вырабатывающих IL-17 и IFN- γ , продемонстрировано с помощью внутриклеточного окрашивания.

Фиг. 4 иллюстрирует, что KD025 активирует фосфорилирование STAT5. Свежеприготовленные CD4⁺ Т-клетки культивировали в течение 2 дней с использованием стимулирующих антител против CD3/CD28 (5 мкг/мл), TGF- β (5 нг/мл), IL-1 β (50 нг/мл) и указанных количеств селективного ингибитора ROCK2, KD025.

Фиг. 5 иллюстрирует экспрессию Foxp3 в CD4⁺ Т-клетках человека, обработанных указанными количествами селективного ингибитора ROCK2, KD025.

Фиг. 6 иллюстрирует влияние KD025-опосредованного ингибирования ROCK2 в Treg клетках на секрецию IL-17 CD4⁺CD25⁻ Т-клетками.

Фиг. 7 иллюстрирует влияние KD025-опосредованного ингибирования ROCK2 на TGF- β -индуцированное фосфорилирование STAT3, MLC, и SMAD2/3 в Treg клетках.

Фиг. 8А-С иллюстрирует влияние KD025-опосредованного ингибирования ROCK2 на стимуляцию выработки (А) IL-17, (В) IL-21 и (С) IFN- γ в изолированных PBMC. Шести пациентам вводили 120 мг/день KD025 в 1 и 8-14 дни, а двум пациентам - плацебо. PBMC изолировали в 1 и 15 дни и анализировали на выработку IL-17 и IL-21 в ответ на стимуляцию анти-CD3/CD28 антителами. Пациенты 2 и 7 получали плацебо. * = плацебо вводили пациентам 2 и 7. Части D-F иллюстрируют влияние увеличения доз KD025 на стимуляцию выработки (D) IL-17, (E) IL-21 и (F) IFN- γ в изолированных PBMC.

Подробное описание сущности изобретения

Соединение формулы XXXIVa содержит основную функциональную группу, и таким образом, способно образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в данном контексте относится к относительно нетоксичным солям соединений настоящего изобретения с неорганическими или органическими кислотами. Типичные соли включают соли гидрохлорида, гидробромида, сульфата, бисульфата, фосфата, нитрата, ацетата, стеарата, лаурата, бензоата, лактата, фосфата, тозилата, цитрата, малеата, фумарата, сукцината, тартрата, нафтилата, мезилата и тому подобные (см., например, Berge et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19).

Соединение формулы XXXIVa является ингибитором Rho-киназы. Rho-киназа (ROCK), серин/треонин киназа, служит белком-мишенью для малого GTP-связывающего белка Rho и является важным медиатором различных клеточных функций, включая фокальную адгезию, подвижность, сокращение гладкой мышцы и цитокинез. В гладкой мышце ROCK играет важную роль в Ca²⁺-сенситизации и в регулировании сосудистого тонуса. Она изменяет уровень фосфорилирования легкой цепи миозина II, путем ингибирования фосфатазы миозина, и приводит к агонист-индуцированной Ca²⁺ сенситизации при сокращении гладкой мышцы.

Rho-киназа находится в двух формах ROCK 1 (ROCK β ; p160-ROCK) и ROCK 2 (ROCK α). Соединение формулы XXXIVa селективно ингибирует ROCK2.

Способы определения ингибирования киназы хорошо известны в данной области техники. Например, киназную активность фермента и ингибирующую способность тестового соединения можно определить путем измерения фермент-специфичного фосфорилирования субстрата. Могут использоваться коммерческие тесты и наборы. Например, ингибирование киназы можно определить с использованием IMAP®-теста (Molecular Devices). Данный способ анализа включает использование флуоресцентно-меченого пептидного субстрата. Фосфорилирование меченого пептида целевой киназой способствует связыванию пептида с трехвалентной наночастицей на основе металла через высокоаффинное специфическое взаимодействие между фосфо-группой и трехвалентным металлом. Близость к наночастице приводит к увеличению флуоресцентной поляризации. Ингибирование киназы ингибитором предотвращает фосфорилирование субстрата и, таким образом, ограничивает связывание флуоресцентно-меченого субстрата с наночастицей. Такой анализ можно совместить с микролуночным форматом анализа, делая возможным одновременное определение IC₅₀ многих соединений.

Лечение пациента, страдающего от заболевания, включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы XXXIVa. Определение "терапевтически эффективное количество", при использовании в данном документе, означает, что количество соединения, вещества или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, является эффективным для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта по меньшей мере в субпопуляции клеток у животного с приемлемым соотношением пользы к риску, применимым к любому лечению, например, с приемлемыми побочными эффектами, применимыми к любому лечению.

Соединение формулы XXXIVa может применяться в составе фармацевтически приемлемых композиций, которые содержат терапевтически эффективное количество указанного соединения в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями. Как де-

тально описано ниже, фармацевтические композиции могут разрабатываться специально для введения в твердой или жидкой форме, включая предназначенные для: (1) перорального введения, например, микстуры (водные или неводные растворы и суспензии), таблетки, например предназначенные для трансбуккальной, сублингвальной или системной абсорбции, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; (2) парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, как, например, стерильные растворы или суспензии или препараты с пролонгированным действием; (3) местного нанесения, например, в виде крема, мази или пластыря или спрея с контролируемым высвобождением, нанесенных на кожу; (4) интравагинально или интаректально, например, в виде суппозитория, крема или пены; (5) сублингвально, (6) через глаз; (7) трансдермально; или (8) через нос.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, веществ и композиций и/или готовых лекарственных форм, которые в рамках результатов тщательной медицинской оценки пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных с токсичностью, раздражением, аллергической реакцией или другими проблемами или осложнениями, сопоставимыми с приемлемым соотношением пользы к риску.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", при использовании в данном документе, означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, вспомогательное вещество для производства (например, смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновая кислота) или материал для инкапсулирования растворителя, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым", то есть совместимым с другими компонентами препарата и неопасным для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза или сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) трагакант в виде порошка; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как какао-масло и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксиды магния и алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических препаратах.

Как изложено выше, соединение формулы XXXIVa способно образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в связи с этим относится к относительно нетоксичным солям соединений настоящего изобретения с неорганическими или органическими кислотами. Эти соли могут быть получены *in situ* путем введения в процесс производства среды или готовой лекарственной формы или путем проведения отдельной реакции очищенного соединения изобретения в свободной основной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли при последующей очистке. Типичные соли включают соли гидробромида,

гидрохлорида, сульфата, гидросульфата, фосфата, нитрата, ацетата, валерианата, олеата, пальмината, стеарата, лаурата, бензоата, лактата, фосфата, тозилата, цитрата, малеата, фумарата, сукцината, тартрата, нафтилата, мезилата, глюкогептоната, лактобионата, лаурилсульфоната и тому подобное. (См., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают традиционные нетоксические соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и тому подобное.

Также в композициях могут присутствовать смачивающие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, агенты для высвобождения, вещества для покрытия, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, гидросульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбил-

пальмитат, бутилированный гидроксизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) комплексообразователи с ионами металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Препараты, содержащие соединение формулы XXXIVa, включают препараты, пригодные для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Препараты могут для удобства быть в виде дозированной лекарственной формы и могут быть получены любым методом, известным в области фармации. Количество активного компонента, который может быть объединен с веществом носителя, для получения разовой дозы лекарственной формы будет варьироваться в зависимости от организма, подвергаемого лечению, конкретного пути введения. Количество активного компонента, который может быть объединен с веществом носителя, для получения разовой дозы лекарственной формы будет, как правило, тем количеством соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Как правило, из 100% это количество варьируется от около 0,1% до около девяти девяти процентов активного компонента, предпочтительно от около 5% до около 70%, наиболее предпочтительно от около 10% до около 30%.

В некоторых вариантах реализации изобретения препарат содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из циклодекстринов, целлюлоз, липосом, веществ, образующих мицеллы, например, желчных кислот, и полимерные носители, например, полиэфиры и полиангидриды; и соединение настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации изобретения вышеупомянутый препарат представлен в виде перорально биодоступного соединения настоящего изобретения.

Способы получения данных препаратов или композиций включают стадию введения в контакт соединения настоящего изобретения с носителем и необязательно с одним или более вспомогательными компонентами. Как правило, препараты получают путем равномерного и тщательно приведения в контакт соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или с мелкоизмельченными твердыми носителями, или с тем, и с другим, а затем если необходимо полученному продукту придают форму.

Препараты, пригодные для перорального введения, могут быть в форме капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с использованием вкусовой основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул, или раствора или суспензии в воде или неводной жидкости, или жидких эмульсий масло-в-воде или вода-в-масле, или настоя или сиропа, или пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик) и/или жидкостей для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения настоящего изобретения в виде активного компонента. Соединение настоящего изобретения можно также вводить в виде болуса, электуария или пасты.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы, пастилки и тому подобное) активный компонент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или гидрофосфат кальция и/или с чем-либо из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) вещества для улучшения распадаемости, такие как агар-агар, карбонат кальция, крахмал из картофеля или тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты для замедления растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония и поверхностно-активные вещества, такие как полоксамер и лаурилсульфат натрия; (7) смачивающие вещества, как, например, цетиловый спирт, глицеролмоностеарат и неионные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10) красители; и (11) агенты для контролируемого высвобождения, такие как повидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа могут также применяться в качестве наполнителей для мягких и твердых желатиновых капсул с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Таблетка может быть получена путем прессования или формования с необязательным одним или более вспомогательными компонентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, вещества для улучшения распадаемости (например, натрия гликолят крахмала или поперечно сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут быть рифлеными или иметь покрытия или оболочки, такие как энтеросолнйные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления

лекарственных препаратов.

Они также могут разрабатываться так, что будут обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного компонента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут разрабатываться так, что будут обеспечивать быстрое высвобождение, например, лиофилизированные препараты. Их можно стерилизовать путем, например, фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем включения стерилизующего вещества в форме стерильной твердой композиции, которую можно растворять в стерильной воде или некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции также могут необязательно содержать контрастные агенты или высвобождать активный(е) компонент(ы) только или предпочтительно в определенном участке желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным способом. Примеры вводимых композиций, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски. Активный компонент может быть в форме микрокапсулы, если необходимо, с одним или более вышеприведенными вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединения настоящего изобретения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настои. В дополнение к активному компоненту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, общеизвестные в данной области, как, например, воду или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и сезамовое), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита и их смеси.

Кроме инертных разбавителей пероральные композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, агенты, корректирующие вкус, цвет и запах и консерванты.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие агенты, как, например, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен сорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метацид гидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Препараты фармацевтических композиций для ректального или вагинального введения могут быть представлены суппозиториями, которые могут быть получены смешиванием одного или более соединений настоящего изобретения с одним или более пригодными, не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, какао-масло, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, который твердый при комнатной температуре, но жидкий при температуре тела, и поэтому будет плавиться в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождать активное соединение.

Препараты, которые пригодны для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, крема, гели, пасты, пены или спреи, содержащие подходящие вспомогательные вещества, известные в данной области.

Готовые лекарственные формы для местного или трансдермального применения соединения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферными агентами или пропеллентами, которые могут понадобиться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению настоящего изобретения вспомогательные вещества, такие как животные или растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в дополнение к активному соединению настоящего изобретения вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих соединений. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены растворением или диспергированием соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут использоваться для повышения проникновения соединения через кожу. Скорость такого проникновения может контролироваться как мембраной, регулирующей скорость, так и диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Предполагается, что офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное также находятся в рамках данного изобретения.

Фармацевтические композиции, пригодные для парентерального введения, содержат одно или бо-

лее соединений изобретения в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть переведены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферные агенты, бактериостаты, растворенные вещества, благодаря которым препарат изотоничен крови определенного реципиента, или суспендирующие агенты, или загустители.

Примеры пригодных водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их пригодные смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимая текучесть может поддерживаться, например, путем использования веществ для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов на рассматриваемые соединения может быть обеспечено включением различных антибактериальных и антигрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательно включать в композицию изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной лекарственной формы может быть осуществлена путем включения агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для того, чтобы продлить действие лекарственного средства желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленная абсорбция лекарственного средства, введенного парентерально, достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде.

Депонированные инъекционные формы получают путем образования матрицы микрокапсул из рассматриваемых соединений в биodeградируемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биodeградируемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Депонированные инъекционные препараты также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Когда соединение настоящего изобретения вводят в виде фармацевтических препаратов людям или животным, их можно давать в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно от 10 до 30%) активного компонента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Препараты можно применять перорально, парентерально, местно или ректально. Их, разумеется, необходимо применять в формах, подходящих для каждого способа введения. Например, если их вводят в виде таблеток или капсул, инъекции, ингаляции, глазной примочки, мази, суппозитория и т.д., путем инъекции, инфузии или ингаляции; местно с помощью примочки или мази; или ректально с помощью суппозитория. Пероральное введение является предпочтительным.

Фразы "парентеральное введение" и "введен парентерально", при использовании в данном документе, означают способ введения, отличный от энтерального введения и местного применения, обычно путем инъекции и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фразы "системное введение", "введен системно", "периферическое введение" и "введен периферически", при использовании в данном документе, означает введение соединения, лекарственного средства или другого вещества, отличное от прямого введения в центральную нервную систему, такое, что вещество попадает в организм пациента и подвергается метаболизму и другим подобным процессам, например, подкожное введение.

Соединения формулы XXXIVa можно вводить людям и другим животным для лечения с помощью любого подходящего способа введения, включая пероральный, назальный, используя, например, спрей, ректально, интравагинально, парентерально, интракостерально и местно, используя порошки, мази или капли, включая трансбуккальный и сублингвальный способы введения.

Независимо от выбранного способа введения, для соединения настоящего изобретения разрабатывают фармацевтически приемлемые готовые лекарственные формы с помощью стандартных методов,

известных специалистам в данной области.

Фактические уровни дозировки активных компонентов в фармацевтических композициях настоящего изобретения могут варьироваться так, чтобы получить количество активного компонента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсического воздействия на пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включающих активность конкретного используемого соединения настоящего изобретения или его сложного эфира, соли или амида, способ введения, время введения, скорость выведения или метаболизма конкретного используемого соединения, скорость и степень абсорбции, длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в сочетании с конкретным используемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, подвергаемого лечению, и другие факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, специалист в данной области, может без труда определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений настоящего изобретения, используемых в фармацевтической композиции, которые ниже требуемых для достижения желаемого терапевтического эффекта и постепенно повышать дозировку до достижения желаемого эффекта.

Как правило, подходящая суточная доза соединения настоящего изобретения будет тем количеством соединения, которое является наиболее низкой дозой, достаточной для оказания терапевтического эффекта. Такая эффективная доза будет, как правило, зависеть от факторов, представленных выше. В целом, пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений настоящего изобретения для пациента, когда они используются для указанного обезболивающего действия, варьируются от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в день.

В некоторых вариантах реализации изобретения дозу соединения или композиции вводят субъекту каждый день, через день, раз в два дня, через два дня, раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или раз в две недели. Если необходимо суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более отдельных субдоз через подходящие интервалы в течение дня, необязательно, в дозированной лекарственной форме. В некоторых вариантах реализации изобретения дозу(ы) соединения или композиции вводят в течение 2, 3, 5, 7, 14 или 21 дня. В некоторых вариантах реализации изобретения дозу соединения или композиции вводят в течение 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 месяцев или более.

Вышеописанные схемы введения представлены только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие. Специалист в данной области техники без труда поймет, что все дозы находятся в рамках изобретения.

Хотя можно вводить только соединение настоящего изобретения, предпочтительнее вводить соединение в виде фармацевтического препарата (композиции).

Пациентом, получающим данное лечение, является любое животное, нуждающееся в нем, включая приматов, в частности людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы; домашняя птица и в общем домашние животные.

Соединение настоящего изобретения можно вводить в чистом виде или в виде смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, а также можно вводить в сочетании с антибактериальными агентами, такими как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и гликопептиды. Комбинированная терапия, таким образом, включает последовательное, одновременное и раздельное введение активного соединения таким способом, чтобы терапевтический эффект первого введенного соединения не исчезал полностью до введения последующего.

Добавление активного соединения настоящего изобретения к корму для животных предпочтительно осуществляют путем предварительного приготовления соответствующей кормовой смеси, содержащей активное соединение в эффективном количестве, и включения этой смеси в полный рацион.

В альтернативном варианте с кормом можно смешивать промежуточный концентрат или кормовую добавку, содержащую активный компонент. Способы, при помощи которых такие предварительные кормовые смеси и полные рационы могут быть приготовлены и применены, описаны в справочниках (таких как "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 или "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Для улучшения биодоступности липофильных (нерастворимых в воде) фармацевтических агентов можно использовать технологию микроэмульгирования. Примеры включают Trimetrine (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991) и REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Среди всего прочего микроэмульгирование обеспечивает увеличение биодоступности вследствие преимущественного направления абсорбции в лимфатическую систему вместо кровеносной системы, таким образом обходя печень и предотвращая деструкцию соединений в гепатобилиарной системе.

В одном аспекте препараты содержат мицеллы, образованные из соединения настоящего изобретения и по меньшей мере одного амфифильного носителя, в котором мицеллы имеют средний диаметр ме-

нее чем около 100 нм. Более предпочтительные варианты реализации изобретения предлагают мицеллы, имеющие средний диаметр менее чем около 50 нм, и еще более предпочтительные варианты реализации изобретения - менее чем около 30 нм или даже менее чем около 20 нм.

Хотя предполагаются все пригодные амфифильные носители, предпочтительными в данном изобретении являются те, которые общепризнаны безопасными (GRAS) и могут как солубилизировать соединение настоящего изобретения, так и микроэмульгировать его на последующих стадиях, когда раствор вступает в контакт со сложной водной фазой (такой, которая находится в желудочно-кишечном тракте человека). Обычно амфифильные компоненты, которые удовлетворяют этим требованиям, имеют значения ГЛБ (гидрофильно-липофильный баланс), равные 2-20, а их структуры содержат неразветвленные алифатические радикалы в пределах от C-6 до C-20. Примерами являются полиэтиленгликолизованные глицериды жирных кислот и полиэтиленгликоли.

Особенно предпочтительными амфифильными носителями являются насыщенные и мононенасыщенные полиэтилен-гликолизованные глицериды жирных кислот, такие как полученные из полностью или частично гидрогенизированных различных растительных масел. Такие масла могут преимущественно состоять из три-, ди- и моноглицеридов жирных кислот и ди- и моноэфиров полиэтиленгликоля и соответствующих жирных кислот, причем особенно предпочтительный набор жирных кислот состоит из каприновой кислоты 4-10, каприновой кислоты 3-9, лауриновой кислоты 40-50, миристиновой кислоты 14-24, пальмитиновой кислоты 4-14 и стеариновой кислоты 5-15%. Другой используемый класс амфифильных носителей включает частично этерифицированный сорбитан и/или сорбит насыщенными и/или мононенасыщенными жирными кислотами (Спан-ряд) или соответствующие этоксилированные аналоги (Твин-Ряд).

Также рассматриваются коммерчески доступные амфифильные носители, включая Gelucire (гелуцир), Labrafil (лабрафил), Labrasol или Lauroglycol (лаурогликоль) (все производятся и распространяются Gattefosse Corporation, Сен-При, Франция), моноолеат ПЭГ, диолеат ПЭГ, монолаурат и дилаурат ПЭГ, лецитин, полисорбат 80 и т.д. (производятся и распространяются рядом компаний в США и во всем мире).

Гидрофильными полимерами, пригодными для использования в настоящем изобретении, являются те, которые легко растворяются в воде, могут ковалентно присоединяться к везикулообразующему липиду и переносятся *in vivo* без токсического действия (т.е. биосовместимые). Пригодные полимеры включают полиэтиленгликоль (ПЭГ), полимолочную кислоты (также называемую полилактидом), полиглицолиевую кислоту (также называемую полиглицолидом), сополимер полимолочной и полиглицолевой кислот и поливиниловый спирт. Предпочтительными полимерами являются те, которые имеют молекулярную массу от около 100 или 120 Дальтон (Да) до около 5000 или 10000 Да, а более предпочтительно от около 300 до около 5000 Да. В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения полимер представляет собой полиэтиленгликоль, имеющий молекулярную массу от около 100 до около 5000 Да, а более предпочтительно с молекулярной массой от около 300 до около 5000 Да. В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения полимер представляет собой полиэтиленгликоль с массой 750 Да (ПЭГ-750). Полимеры, используемые в настоящем изобретении, имеют значительно более низкую молекулярную массу, примерно 100 Да, по сравнению с высокой молекулярной массой 5000 Да или выше, используемой в стандартных способах пегилирования. Полимеры также можно характеризовать по количеству мономеров в них; предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения использует полимеры, которые содержат по меньшей мере три мономера, как, например, полимеры ПЭГ, состоящие из трех мономеров (примерно 150 Да).

Другие гидрофильные полимеры, которые могут быть пригодны для использования в настоящем изобретении, включают поливинилпирролидон, полиметоксазолин, полиэтилоксазолин, полигидроксипропилметакриламид, полиметакриламид, полидиметилакриламид и производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза.

В некоторых вариантах препараты содержат биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из полиамидов, поликарбонатов, полиалкиленов, полимеров акриловых и метакриловых сложных эфиров, поливинилов, полиглицолидов, полисилоксанов, полиуретанов и их сополимеров; целлюлоз, полипропилена, полиэтилена, полистирола, полимеров молочной и глицолевой кислот, полиангидридов, полиортоэфиров, полимасляной кислоты, поливалериановой кислоты, поли(лактид-со-капролактона), полисахаридов, белков, полигалактуроновых кислот и их комбинаций, смесей и сополимеров.

Характеристики высвобождения препаратов зависят от инкапсулирующего материала, концентрации инкапсулированного лекарственного средства и присутствия модификаторов высвобождения. Например, высвобождением можно управлять, делая его pH-зависимым, например, используя чувствительные к pH покрытия, которые делают высвобождение возможным только при низких pH, как в желудке, или более высоких pH, как в кишечнике. Можно использовать энтеросолубильное покрытие для предотвращения высвобождения, происходящего до прохождения через желудок. Несколько покрытий или смеси цианамида, инкапсулированные в различных материалах, можно использовать для обеспечения первоначального высвобождения в желудке с последующим высвобождением в кишечнике. Высвобождением также можно управлять путем включения солей или веществ, образующих поры, которые могут

увеличивать поглощение воды или высвобождать лекарственное средство за счет диффузии из капсулы. Вспомогательные вещества, которые изменяют растворимость лекарственного средства, также можно использовать для регулирования скорости высвобождения. Также можно включать вещества, усиливающие деградацию матрицы или высвобождение из матрицы. Их можно добавлять к лекарственному средству в виде отдельной фазы (т.е. как частицы) или совместно растворять в полимерной фазе в зависимости от соединения. Во всех случаях количество должно быть между 0,1 и 30% (масса/масса полимера). Типы веществ, усиливающих деградацию, включают неорганические соли, такие как сульфат аммония и хлорид аммония, органические кислоты, такие как лимонная кислота, бензойная кислота и аскорбиновая кислота, неорганические основания, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, карбонат цинка и гидроксид цинка, органические основания, такие как протаминсульфат, спермин, холин, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин, поверхностно-активные вещества, такие как Tween® (Твин) и Pluronic® (Плюроник). Вещества, образующие поры, которые придают микроструктуру матрице (т.е. водорастворимые соединения, такие как неорганические соли и сахара) добавляют в виде частиц. Диапазон их содержания должен быть от одного до тридцати процентов (масса/масса полимера).

Поглощение также можно регулировать путем изменения времени нахождения частиц в пищеварительном тракте. Этого можно достичь, например, путем покрытия частицы полимером, связывающимся со слизистой, или использования его в качестве инкапсулирующего материала. Примеры включают большинство полимеров со свободными карбоксильными группами, такие как хитозан, целлюлоза и особенно полиакрилаты (как используется в данном документе, полиакрилаты относятся к полимерам, включающим акриловые фрагменты и модифицированные акриловые фрагменты, такие как цианоакрилаты и метакрилаты).

Вышеописанные схемы введения представлены только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие. Специалист в данной области техники без труда поймет, что все дозы находятся в рамках изобретения.

Примеры

Сокращения, используемые в следующих примерах и препаратах, включают:

As₂O - ангидрид уксусной кислоты;
 AcOH - уксусная кислота;
 Bn - бензил;
 Целит® - диатомовая земля;
 ДХМ - дихлорметан;
 ДИПЭА - диизопропилэтиламин;
 ДМАП - 4-диметиламинопиридин;
 ДМЭ - 1,2-диметоксиэтан;
 ДМФА - диметилформамид;
 ДМСО - диметилсульфоксид;
 EDC - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид;
 EtOAc - этилацетат;
 EtOH - этиловый спирт или этанол;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 Et₃N - триэтиламин;
 г - грамм;
 ГБТ - 1-гидроксибензотриазол;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
 ч - час(ы);
 MeCN - ацетонитрил;
 мин - минута(ы);
 MeOH - метиловый спирт или метанол;
 мл - миллилитр;
 ммоль - миллимоли;
 МС - масс-спектрометрия;
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс;
 iPrOH - изопропанол;
 РуВОР® - бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний;
 кт - комнатная температура;
 с - синглет;
 т - триплет;
 ТГФ - тетрагидрофуран.

Масс-спектрометрия проведена с использованием SynPep Co., 6905 Ct. Dublin, CA 94568, или она была проведена на ЖХ-МС: разделительный модуль Waters 2695 с одним квадрупольным МС-детектором Waters ZQ2000. Если не указано другое, масс-спектрометрия проведена в режиме ESI (элек-

трораспылительной ионизации). ^1H ЯМР-спектры записаны на приборе Varian 400 MHz с использованием программного обеспечения Mercury. Поскольку синтез следующих примеров соединений по настоящему изобретению не подробно описан в таком примере, синтез описан в данном документе в общих чертах, и подходящий исходный материал можно легко выбрать для синтеза соединения примера.

Пример 1.

Селективный ингибитор ROCK2, KD025, ингибирует секрецию и пролиферацию IL-17/IL-21 в CD4^+ Т клетках человека *in vitro*.

Активация покоящихся Т-клеток, которая приводит к секреции цитокинов и пролиферации, включает два различных сигнала от антиген-презентирующих клеток (АПК), имитированных с помощью совместной стимуляции рецепторного (ТКР)/CD3 комплекса Т-клеток и рецептора CD28. При использовании свежеочищенных CD4^+ Т-клеток человека и стимулирующих антител против CD3 и CD28 для стимулирования секреции IL-17 и IL-21 в ответ на активацию ТКР, было установлено, что лечение селективным ингибитором ROCK2, KD025, значительно ингибирует секрецию IL-17 и IL-21 в зависимости от дозировки. При одних и тех же условиях ингибирование секреции IFN- γ было менее сильное и достоверное только при высокой дозе (10 мкМ) ингибитора (фиг. 1А). Подобным образом, любое ингибирование секреции IL-2 наблюдалось только при самой высокой концентрации (10 мкМ) KD025. С учетом ингибирующего эффекта на секрецию цитокинов, обработка Т-клеток при помощи KD025 подавляет их способность пролиферировать в ответ на стимуляцию ТКР *in vitro* (фиг. 1В).

Пример 2.

ROCK2 ми-РНК, но не ROCK1 ми-РНК, ингибирует секрецию IL-17 и IL-21.

Для подтверждения роли ROCK2 в регулировании секреции IL-17 и IL-21 в Т-клетках человека мы специфично подавили экспрессию ROCK1 и ROCK2 при помощи РНК-интерференции. Специфичные ROCK1 и ROCK2 малые интерферирующие РНК (ми-РНК) уменьшали уровни экспрессии белков на 72% и 84% соответственно. Подавление ROCK2, но не ROCK1, значительно уменьшало секрецию IL-17 и IL-21 с минимальным эффектом на секрецию IFN- γ в Т-клетках человека.

Пример 3.

KD025 ингибирует фосфорилирование STAT3.

STAT3 играет важную роль в дифференциации Th17 путем регулирования экспрессии ROR γ t и прямого связывания с IL-17 и IL-21-промоторами. Кроме того, недавние исследования показали, что RhoA-зависимая стимуляция STAT3 требует ROCK-активности и приводит к активации фосфорилирования STAT3 по аминокислоте Y705. С использованием двух различных схем эксперимента показано, что KD025 значительно подавляет фосфорилирование STAT3. В одном эксперименте Т-клетки были предварительно обработаны KD025 и затем стимулированы при помощи анти-CD3/CD28 антител. Предварительная обработка с использованием KD025 приводила к уменьшению фосфорилирования STAT3 (фиг. 2А). В другом эксперименте модифицированные клетки Th17 культивировали в течение 5 дней и затем обрабатывали селективным ингибитором ROCK2 в течение 3 ч. Фосфорилирование STAT3 уменьшалось вследствие обработки ингибитором ROCK2 (фиг. 2В). В отдельном эксперименте подтверждено уменьшение фосфорилирования STAT3, а также IFR4 и ROR γ T (фиг. 2С).

Пример 4.

KD025 подавляет секрецию IL-17, IL-21 и IFN- γ и уменьшает возросшее количество клеток, экспрессирующих IFN- γ и IL-17 в CD4^+ Т-клетках пациентов с РА.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, приводящее к разрушению сустава. Патогенные явления, которые вовлечены в развитие РА, не до конца понятны, хотя убедительно подтверждена ключевая роль провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IFN- α , IL-6 и более недавно IL-17, в индукции и поддержании патогенеза РА. Кроме того, количество Th17-клеток в периферической крови пациентов с РА значительно увеличивается по сравнению со здоровыми контрольными субъектами и коррелирует со шкалой активности заболевания (DAS).

CD4^+ Т-клетки выделяли из периферической крови пациентов с РА на различных стадиях заболевания или здоровых контролей и стимулировали, используя анти-CD3/CD28 антитела в присутствии KD025 *ex vivo*. В CD4^+ Т-клетках селективный ингибитор ROCK2 значительно подавлял секрецию IL-17, IL-21 и IFN- γ в ответ на стимуляцию ТКР STAT3-зависимым способом (фиг. 3А). В отличие от здоровых контролей степень ингибирования секреции IFN- γ была сравнима с уровнями ингибирования IL-17 и IL-21. У пациентов с РА ингибирование выработки IFN- γ коррелировало со шкалой активности заболевания (DAS) (фиг. 3В). В культуре CD4^+ Т-клеток от 2 различных пациентов с РА в присутствии KD025 значительно уменьшалось количество клеток, вырабатывающих как IL-17, так и IFN- γ , что было продемонстрировано с помощью внутриклеточного окрашивания (фиг. 3С).

Пример 5.

KD025 активирует фосфорилирование STAT-5.

Присутствие цитокинов IL-6, TGF- β , IL-1 β , IL-23 и стимуляция CD4^+ Т-клеток антигенами приводит к индукции секреции IL-17 и IL-21 и развитию субпопуляции эффекторных Th17-клеток. В то же время развитие и функционирование Treg клеток подавляются. Для определения воздействия ингиби-

вания ROCK2 на Treg клетки свежечистые CD4⁺ Т-клетки человека активировали, используя стимулирующие антитела к CD3/CD28 (5 мкг/мл), TGF-β (5 нг/мл) и IL-1β (50 нг/мл), в течение 2 дней при концентрациях селективного ингибитора ROCK2, KD025, равных 0 мкМ, 0,5 мкМ, 1 мкМ и 2,5 мкМ. Вестерн-блоттинг показывает, что обработка с помощью KD025 в значительной степени активирует фосфорилирование STAT5 по участку Y694 в зависимости от дозировки (фиг. 4). Таким образом, ингибирование ROCK2 подавляет фосфорилирование STAT3, тогда как фосфорилирование STAT5 усиливается в CD4⁺ Т-клетках человека, которые активировали в условиях сдвига Th17.

Пример 6.

KD025 увеличивает долю Foxp3⁺-клеток в CD4⁺ Т-клетках.

Foxp3 представляет собой линиеспецифический транскрипционный фактор Treg клеток и является ключевым для развития и ингибирующей функции этих клеток. Передача сигнала с помощью STAT5 позитивно регулирует индукцию и стабилизацию экспрессии Foxp3 в Т-клетках *in vitro* и *in vivo*. Обработка CD4⁺ Т-клеток человека селективным ингибитором ROCK2, KD025, в значительной степени увеличивает долю Foxp3⁺-клеток после 5 дней активации модифицированных Th17-клеток *in vitro* (фиг. 5).

Пример 7.

KD025 активирует ингибирование Treg клетками секреции IL-17 в CD4⁺CD25⁻ Т-клетках.

Свежечистые CD4⁺CD25⁺ Treg клетки человека обрабатывали с помощью KD025 в течение 3 ч, промывали, смешивали с CD4⁺CD25⁻ эффекторными Т-клетками в соотношении 1:4 и 1:9 (Treg:Teff) и активировали, используя стимулирующие антитела к CD3 и CD28 в течение 2 дней. Ингибирование ROCK2, опосредованное KD025, в значительной степени снижало способность Treg клеток подавлять секрецию IL-17 в CD4⁺CD25⁻ эффекторных Т-клетках (фиг. 6).

Пример 8.

KD025 ингибирует TGF-β-индуцированное фосфорилирование STAT3 и MLC независимо от SMAD2/3.

Селективный ингибитор ROCK2, KD025, подавляет TGF-β-индуцированное фосфорилирование STAT3 и MLC в зависимости от дозы, но фосфорилирование SMAD2/3 не затрагивается (фиг. 7). TGF-β вовлечен в развитие и функционирование как Th17, так и Treg субпопуляции Т-клеток. Однако, когда регулирование Treg клеток происходит по Smad2/3-зависимому сигнальному механизму, TGF-β регулирует Th17-клетки независимо от Smad2/3, что рассматривается как неканоническая TGF-β-индуцированная передача сигнала. Кроме того, продемонстрировано, что белки ROCK вовлечены в передачу сигнала TGF-β, независимую от Smad, в раковых клетках.

Пример 9.

Лечение пациентов при помощи KD025, который ингибирует *ex vivo* стимуляцию выработки IL-17 и IL-21 в изолированных PBMC.

Восьми пациентам вводили 120 мг/день KD025 или плацебо в 1 и 8-14 дни клинического испытания. Моноядерные клетки периферической крови (PBMC) собирали в начале и в конце испытания и стимулировали, нанося на иммобилизованные анти-CD3/CD28 антитела на 72 ч, затем измеряли уровни IL-17, IL-21 и IFN-γ. Фиг. 8 иллюстрирует, что высокие уровни IL-17 и IL-21 могут быть индуцированы в PBMC, изолированной в 1 день у шести субъектов. Из этих шести субъектов пять получали ингибитор, селективный к ROCK2, KD025, тогда как один получал плацебо. Индукция секреции IL-17 в значительной степени подавлялась в PBMC, изолированных от четырех или пяти пациентов, получающих KD025 (фиг. 8В), а индукция секреции IL-21 в значительной степени подавлялась в PBMC, изолированных от всех пяти пациентов, получающих KD025 (фиг. 8А). Не наблюдалось влияния на IFN-γ.

Затем определяли ингибирование индукции цитокинов у двадцати двух пациентов, которым вводили 40, 120, 240 или 320 мг/день KD025. Фиг. 8D-F иллюстрируют зависимости "доза-эффект" для секреции IL-21, IL-17 и IFN-γ соответственно.

Пример 10.

Анти-VEGFR2 антитела.

Идентифицированы два-нейтрализующих антитела, Mab 101 и Mab 102, которые связываются с VEGFR2 человека, блокируют связывание лиганда VEGFA с hVEGFR2 и ингибируют фосфорилирование VEGFR2 и нисходящую сигнальную трансдукцию, стимулированную VEGFA. В табл. 1 указаны последовательности аминокислот CDR и вариабельных доменов антител. K_d для Mab 101 и Mab 102 составляют около 6,6 нМ и 1,7 нМ соответственно.

Таблица 1

Аминокислотные последовательности антител по SEQ ID NO

Mab	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	V _H домен	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V _L домен
101	1	2	3	4	5	6	7	8
102	9	10	11	12	13	14	15	16

Тяжелая цепь Mab 101 была перегруппирована с генами κ-легкой цепи (κ-библиотека) и генами λ-легкой цепи (λ-библиотека). 20 уникальных вариантов λ-легкой цепи было обнаружено при пэннинге λ-

библиотеки относительно VEGFR2 человека и VEGFR2 мыши. 22 уникальных варианта к-легкой цепи было обнаружено при пэннинге к-библиотеки относительно VEGFR2 человека и VEGFR2 мыши. В табл. 2 указаны последовательности аминокислот CDR и вариабельных доменов легких цепей. K_d для Mab 105, 106 и 107 увеличились в около 10 раз (0,24, 0,22 и 0,12 соответственно).

Таблица 2

к- и λ-легкие цепи по SEQ ID NO

Mab	легкая цепь	SEQ ID NO				Mab	легкая цепь	SEQ ID NO			
		CDR -L1	CDR -L2	CDR -L3	V _L			CDR -L1	CDR -L2	CDR -L3	V _L
103	λ	17	18	19	20	124	κ	101	102	103	104
104	λ	21	22	23	24	125	κ	105	106	107	108
105	λ	25	26	27	28	126	κ	109	110	111	112
106	λ	29	30	31	32	127	κ	113	114	115	116
107	λ	33	34	35	36	128	κ	117	118	119	120
108	λ	37	38	39	40	129	κ	121	122	123	124
109	λ	41	42	43	44	130	κ	125	126	127	128
110	λ	45	46	47	48	131	κ	129	130	131	132
111	λ	49	50	51	52	132	κ	133	134	135	136
112	λ	53	54	55	56	133	κ	137	138	139	140
113	λ	57	58	59	60	134	κ	141	142	143	144
114	λ	61	62	63	64	135	κ	145	146	147	148
115	λ	65	66	67	68	136	κ	149	150	151	152
116	λ	69	70	71	72	137	κ	153	154	155	156
117	λ	73	74	75	76	138	κ	157	158	159	160
118	λ	77	78	79	80	139	κ	161	162	163	164
119	λ	81	82	83	84	140	κ	165	166	167	168
120	λ	85	86	87	88	141	κ	169	170	171	172
121	λ	89	90	91	92	142	κ	173	174	175	176
122	λ	93	94	95	96	143	κ	177	178	179	180
123	κ	97	98	99	100	144	κ	181	182	183	184

Перечень последовательностей

<110> Kadmon Corporation LLC
 <120> ИНГИБИТОРЫ РНО-КИНАЗЫ
 <130> 15487/470wo
 <140> на присвоении
 <141> 2013-10-07
 <150> 61/710,373
 <151> 2012-10-05
 <150> 61/840,288
 <151> 2013-06-27
 <160> 196
 <170> PatentIn версии 3.5
 <210> 1
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 1
 Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
 1 5
 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 2
 Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala
 1 5
 <210> 3
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 3
 Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
 1 5
 <210> 4
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 4

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 Phe Ser Trp Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

<210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 5

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 6

Gln Asp Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 7

Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Ala Val
1 5

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 8

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

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

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

Gln Asp Thr Asn 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 Glu Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Ala Val
85 90 95

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

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
1 5

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 10

Gly Ser Ser Gly Gly Phe
1 5

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 11

Gly Leu Ala Ala Pro Arg Ser
 1 5

<210> 12
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 12

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 Phe Ser Trp Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Gly Ser Ser Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Leu Ala Ala Pro Arg Ser Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 13
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 13

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Ile
 1 5 10

<210> 14

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 14

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
 1 5

<210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 15

Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu Asn Gly Pro Leu
 1 5 10

<210> 16
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 16

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu
 85 90 95

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

Pro

<210> 17
 <211> 13

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 17
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Pro Val Asn
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 18
 Ser Thr Asp Gln Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 19
 Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
 1 5
 <210> 20
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 20
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr
 20 25 30
 Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln
 65 70 75 80
 Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr

	85	90	95
--	----	----	----

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

<210> 21
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 21

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 22
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 22

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 23

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
 1 5

<210> 24
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 24

Gln Ser Ala 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 Glu Tyr Ala
 20 25 30

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

041835

Gln Asp Asn 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 Met
65 70 75 80

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 25

Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Glu Tyr Ser Ser
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 26

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 27

Gln Ala Trp Gly Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 28
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 28

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

041835

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

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 29

Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 30

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 31

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu
1 5

<210> 32
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 32
 Gln Ser Val 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 Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Asn 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 Met
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105

<210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки
 <400> 33
 Ser Gly Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 34
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки
 <400> 34
 Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 35
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки
 <400> 35

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu
1 5

<210> 36
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 36

Gln Ser 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 Glu Lys Leu Gly Asp Glu Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Asn 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 Met
65 70 75 80

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

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

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 37

Thr Gly Asp Lys Leu Gly Asp Gln Phe Ala Ser
1 5 10

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 38

Gln Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 39

Gln Ala Trp Asp Phe Ser Ser Ala Leu
 1 5

<210> 40
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 40

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Thr Gly Asp Lys Leu Gly Asp Gln Phe Ala
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 41
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 41

Ser Gly Gln Ile Leu Gly Glu Arg Ser Ala Ser
 1 5 10

<210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 42

Gln Ser Ser Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 43
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 43

Gln Thr Trp Asp Thr Ser Ile Leu
 1 5

<210> 44
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 44

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Gln Ile Leu Gly Glu Arg Ser Ala
 20 25 30

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Ser Ile Leu Phe
 85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro
 100 105

<210> 45
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 45

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Asn Asn Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 46

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 47

Gln Thr Trp Asp Arg Asn Thr Pro Tyr Val
1 5 10

<210> 48
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 48

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Arg Asn Thr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 49

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Библиотека антител человека

 <400> 49
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn Thr Leu Asn
 1 5 10

 <210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Библиотека антител человека

 <400> 50
 Ala Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 51
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Библиотека антител человека

 <400> 51
 Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ile Gly Pro Val
 1 5 10

 <210> 52
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Библиотека антител человека

 <400> 52
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asn
 20 25 30

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

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

 Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

041835

Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

Pro

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 53

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Ile
1 5 10

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 54

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 55
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 55

Ala Ser Trp Asp Asp Asn Leu Asn Gly Pro Leu
1 5 10

<210> 56
<211> 113
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 56

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

041835

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

Pro

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 57

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

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 58

Thr Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 59

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 60
<211> 113
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 60
 Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Thr Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Leu Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln
 100 105 110
 Pro

<210> 61
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 61
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Ser Asn Tyr Val Tyr
 1 5 10

<210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 62

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 63
 Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
 1 5 10

<210> 64
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 64
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
 100 105 110

Pro

<210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 65
 Thr Gly Ser Ser Asn Asp Ile Gly Ser Tyr Asp Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 66
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 66

Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 67

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Ala Leu Leu
1 5

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 68

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Asn Asp Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Arg Ala Pro Lys Phe
35 40 45

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

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

Gln Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
85 90 95

Ala Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 69

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

1 5 10

<210> 70
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 70

Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 71
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 71

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
 1 5

<210> 72
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 72

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Tyr His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe
 35 40 45

Ile Leu Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
 85 90 95

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
 100 105 110

<210> 73
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 73

Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 74
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 74

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 75

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
 1 5

<210> 76
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 76

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30

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

Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr

85 90 95

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 77
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 77

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 78

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 79

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 80
<211> 112
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 80

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

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

041835

Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
85 90 95

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 81
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 81

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 82
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 82

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 83

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 84
<211> 112
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 84

Gln Ser Val 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 Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
 20 25 30
 Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
 35 40 45
 Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
 85 90 95
 Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
 100 105 110

<210> 85
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 85

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 86
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 86

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 87
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 87

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
 1 5

<210> 88
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки
 <400> 88
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Tyr Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
 20 25 30
 Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Lys His Leu Pro Gly Asn Ala Pro Lys Phe
 35 40 45
 Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
 85 90 95
 Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
 100 105 110

<210> 89
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 89
 Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 90
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 90
 Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 91
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 91

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 92

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30

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

Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
85 90 95

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
100 105 110

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 93

Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 94

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 95

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
 1 5

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из человеческой Fab библиотеки

<400> 96

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser His Asp Ile Gly Ala Tyr
 20 25 30

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

Ile Leu Tyr Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp 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 Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Met Ser Tyr Thr Ile Thr
 85 90 95

Thr Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu Ser Gln Pro
 100 105 110

<210> 97
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 97

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

<210> 98
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 98

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 99

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5

<210> 100
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 100

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 101
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 101

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

<210> 102
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 102

Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
 1 5

<210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 103

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 104
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 104

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

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

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

Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys Arg
 100 105

<210> 105

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 106
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 106

Gly Ala Ser Ser Arg Ser Thr
 1 5

<210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 107

Gln Gln Phe Asp Thr Leu Pro Ile Thr
 1 5

<210> 108
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 108

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

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 109
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 109

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Ser Gly Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 110

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 111

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Thr Ile Thr
1 5

<210> 112
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 112

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Ser
20 25 30

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

041835

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

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

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

Thr Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 113
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 113

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

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 114

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 115

Gln Gln Phe Asp Asn Leu Pro Val Thr
1 5

<210> 116
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 116

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

041835

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

<210> 117
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 117

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

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 118

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 119

Gln Gln Phe Asp Thr Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 120
<211> 109
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 120

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Ile Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 121

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 121

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

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 122

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

041835

<400> 123

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
1 5

<210> 124

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 124

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

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

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

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

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

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

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

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 126

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 127

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 128
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 128

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Ile Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 129
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 129

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

<210> 130
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 130

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 131

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5

<210> 132
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 133

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

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 134

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 135

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 136
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 136

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 137
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 137

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

<210> 138
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 138

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 139

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5

<210> 140
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 141
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 141

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

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 142

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 143
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 143

Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 144
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 144

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

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

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

041835

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

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

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

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

<210> 145
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 145

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

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 146

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 147

Gln Gln Phe Asp Asn Trp Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 148
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 148

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

041835

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 149
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 149

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Phe Gly
1 5 10

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 150

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 151

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 152
<211> 109

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 152
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Gly Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Phe Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 153
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека
 <400> 153

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

<210> 154
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека
 <400> 154

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 155

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
1 5

<210> 156

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 156

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

<210> 157

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 157

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

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 158

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 159
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 159

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
 1 5

<210> 160
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 160

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

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

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

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

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

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

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

<210> 161
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Библиотека антител человека

<400> 161

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

<210> 162
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 162

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 163

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 164

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 164

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

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

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

Met Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 165

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 166

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 167

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5

<210> 168

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 168

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
 20 25 30

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 169
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 169

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 170
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 170

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 171

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
 1 5

<210> 172
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 172

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
 20 25 30

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

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

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

041835

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 173

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 174

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 175

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 176
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 176

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

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

041835

35 40 45

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 177
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 177

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 178

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека
<400> 179

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 180
<211> 111
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из человеческой Fab библиотеки
<400> 180

041835

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

<210> 181
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из библиотеки антител человека

<400> 181

Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из библиотеки антител человека

<400> 182

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> из библиотеки антител человека

<400> 183

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 184

041835

<211> 109
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> из библиотеки антител человека

<400> 184

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Ser Asp
 20 25 30

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gly Thr Arg Ile Asp Ile Lys Arg
 100 105

<210> 185
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> остаток представляет собой V или I

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)..(10)
 <223> остаток представляет собой G или L

<400> 185

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

<210> 186
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (3)..(3)
 <223> остаток представляет собой Y или G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> остаток представляет собой P или S

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> остаток представляет собой A или F

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)..(10)
 <223> остаток представляет собой N или D

<400> 186

Ser Ile Xaa Xaa Ser Gly Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (1)..(1)
 <223> остаток представляет собой S Q или T

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (3)..(3)
 <223> остаток представляет собой D E или Q

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> остаток представляет собой K S N I или A

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (6)..(6)
 <223> остаток представляет собой G или R

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)..(7)
 <223> остаток представляет собой D S H E или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> остаток представляет собой E Y Q R или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ

<222> (9)..(9)
 <223> остаток представляет собой Y F или S

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)..(10)
 <223> остаток представляет собой A или S

<400> 187

Xaa Gly Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
 1 5 10

<210> 188
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> остаток представляет собой S или T

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)..(7)
 <223> остаток представляет собой I или L

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> остаток представляет собой E или G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9)..(9)
 <223> остаток представляет собой T S или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)..(10)
 <223> остаток представляет собой N или Y

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (11)..(11)
 <223> остаток представляет собой T P A или Y

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (12)..(12)
 <223> остаток представляет собой V или L

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (13)..(13)
 <223> остаток представляет собой N I или Y

<400> 188

Ser Gly Ser Xaa Ser Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 189
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (1)..(1)
 <223> остаток представляет собой A или T

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (3)..(3)
 <223> остаток представляет собой S или T

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (5)..(5)
 <223> остаток представляет собой H S или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)..(7)
 <223> остаток представляет собой I или V

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9)..(9)
 <223> остаток представляет собой S или A

<400> 189

Xaa Gly Xaa Ser Xaa Asp Xaa Gly Xaa Tyr Asp Tyr Val Ser
 1 5 10

<210> 190
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (1)..(1)
 <223> остаток представляет собой Q D T Y S или A

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (2)..(2)
 <223> остаток представляет собой D N S T или V

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (3)..(3)
 <223> остаток представляет собой D N S T или Y

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> остаток представляет собой Q K N или L

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (5)..(5)
 <223> остаток представляет собой R или L

<400> 190

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser
 1 5

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (2)..(2)

<223> остаток представляет собой A или T

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (4)..(4)

<223> остаток представляет собой D или G

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (5)..(5)

<223> остаток представляет собой R или никакую аминокислоту

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (6)..(6)

<223> остаток представляет собой S F или N

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (7)..(7)

<223> остаток представляет собой S T или N

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (8)..(8)

<223> остаток представляет собой S T или P

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (9)..(9)

<223> остаток представляет собой A V L I или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

<223> остаток представляет собой V или L

<400> 191

Gln Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (2)..(2)
 <223> остаток представляет собой A S или T

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (6)..(6)
 <223> остаток представляет собой N или S

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> остаток представляет собой N I или G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9)..(9)
 <223> остаток представляет собой G или S

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)..(10)
 <223> остаток представляет собой P W или V

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (11)..(11)
 <223> остаток представляет собой V или L

<400> 192

Ala Xaa Trp Asp Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)..(7)
 <223> остаток представляет собой A или T

<400> 193

Met Tyr Ser Thr Ile Thr Xaa Leu Leu
 1 5

<210> 194
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> остаток представляет собой Q E или H

<220>

<221> ВАРИАНТ
 <222> (5)..(5)
 <223> остаток представляет собой S R или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (6)..(6)
 <223> остаток представляет собой V I или L

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)..(7)
 <223> остаток представляет собой S R G или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)..(8)
 <223> остаток представляет собой S или N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9)..(9)
 <223> остаток представляет собой S N W или D

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)..(10)
 <223> остаток представляет собой G или никакую аминокислоту

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (12)..(12)
 <223> остаток представляет собой L или F

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (13)..(13)
 <223> остаток представляет собой A G M или S

<400> 194
 Arg Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 195
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> консенсус

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (4)..(4)
 <223> остаток представляет собой S T I или N

<400> 195
 Gly Ala Ser Xaa Arg Ala Thr
 1 5

<210> 196
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (3)..(3)

<223> остаток представляет собой F или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (4)..(4)

<223> остаток представляет собой D G или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (5)..(5)

<223> остаток представляет собой S T или N

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (6)..(6)

<223> остаток представляет собой S L или W

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (7)..(7)

<223> остаток представляет собой P или никакую аминокислоту

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (8)..(8)

<223> остаток представляет собой P или T

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (9)..(9)

<223> остаток представляет собой L I V P W или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

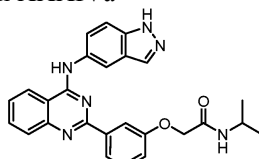
<223> остаток представляет собой T или S

<400> 196

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

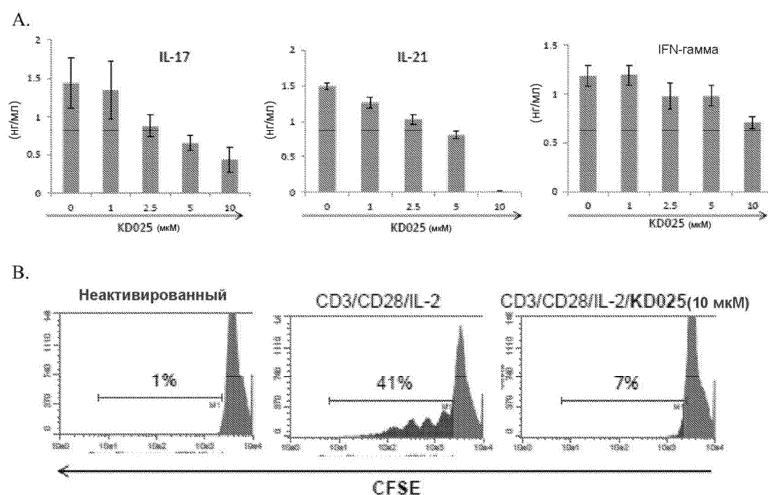
1. Применение соединения формулы XXXIVa



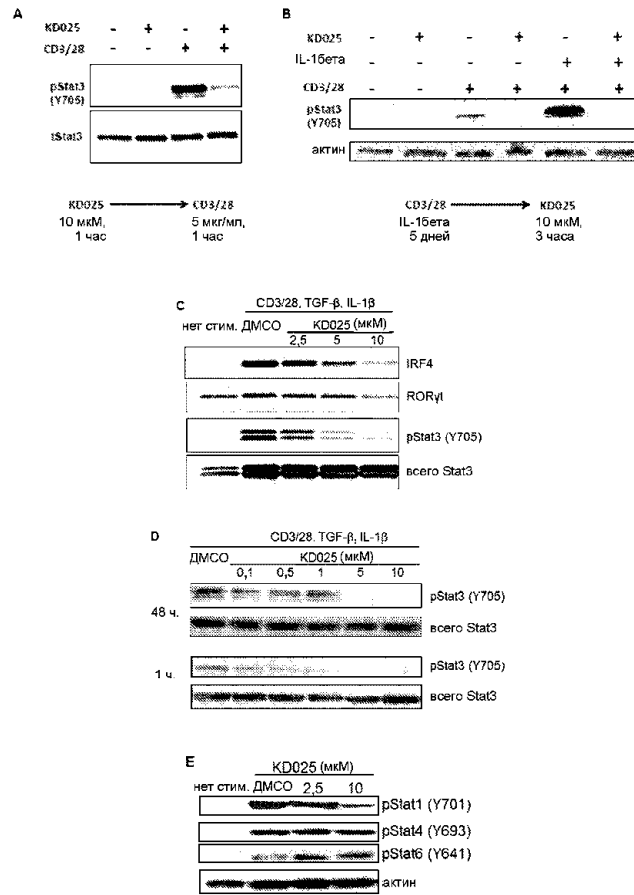
или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аутоиммунного расстройства у субъекта, отличающееся тем, что аутоиммунное расстройство представляет собой псориаз, атопический дерматит, экзему или реакцию "трансплантат против хозяина" (РТПХ).

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что аутоиммунное расстройство представляет собой реакцию "трансплантат против хозяина".

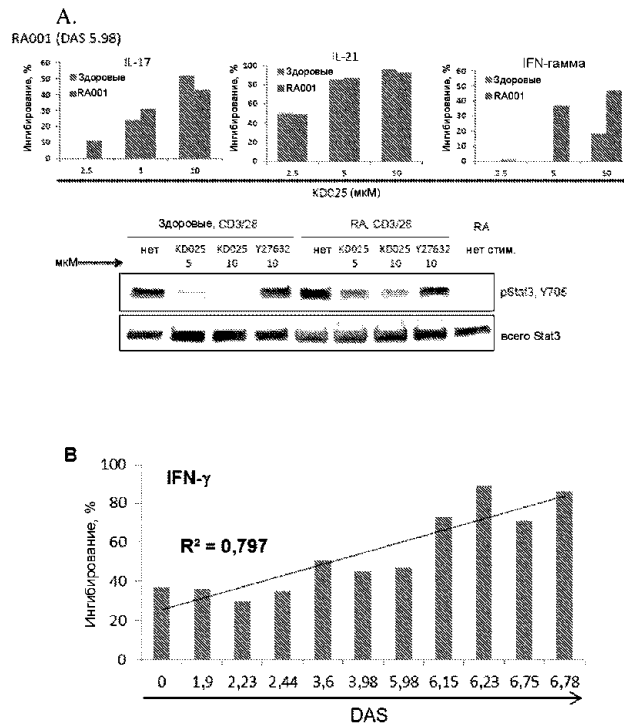
3. Применение по п.1, отличающееся тем, что аутоиммунное расстройство представляет собой псориаз.



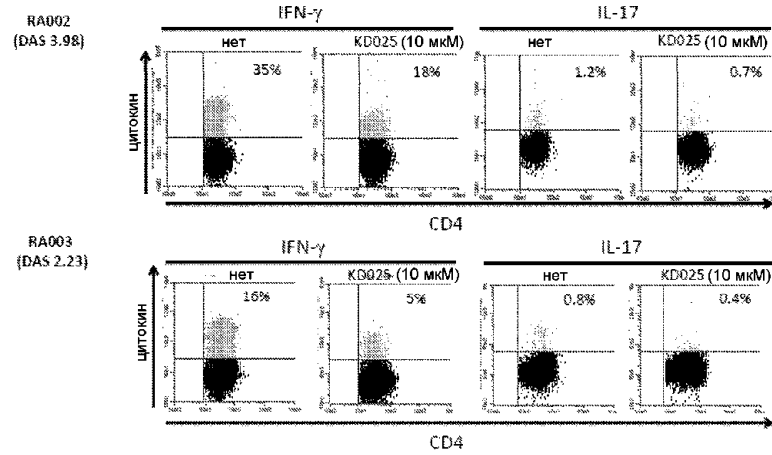
Фиг. 1



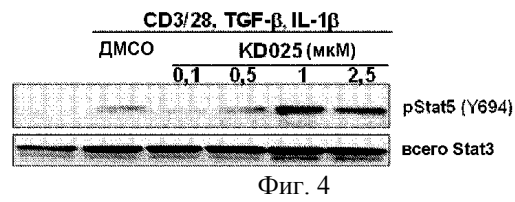
Фиг. 2



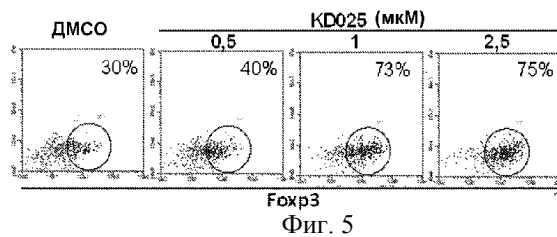
C.



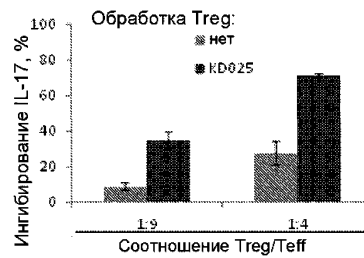
Фиг. 3



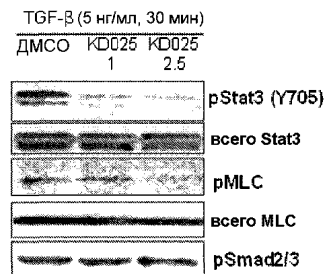
Фиг. 4



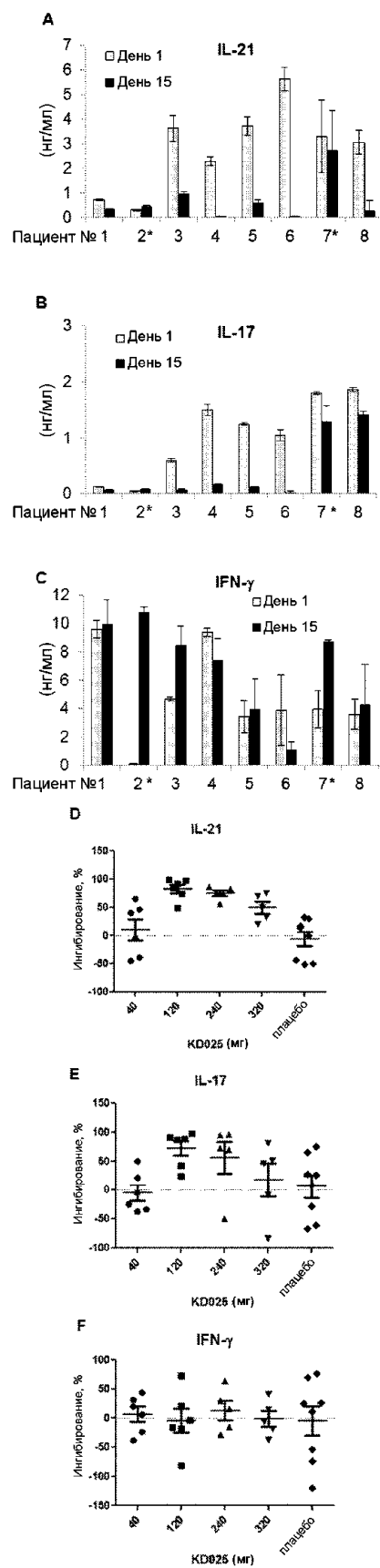
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

