



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61K 39/395 (2020.01); A61P 19/02 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2015111563, 30.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
30.08.2013

Дата регистрации:  
14.04.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
31.08.2012 US 61/695,641;  
22.02.2013 US 61/767,989;  
13.03.2013 US 61/778,706

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2016 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 14.04.2020 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 31.03.2015

(86) Заявка РСТ:  
US 2013/057442 (30.08.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/036357 (06.03.2014)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение  
3, ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВОНГ Брайан (US),  
МАСТЕЛЛЕР Эмма (US),  
РИДКВИСТ Крис (US),  
ЗАНГИ Джеймс Аллен (US),  
ХАМБЛТОН Джули (US),  
БЕЙКЕР Кевин (US)

(73) Патентообладатель(и):

ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO2011140249 A2, 10.11.2011.  
WO2012082573 A1, 21.06.2012. Kelli P. A. et al.  
An antibody against the colony-stimulating factor  
1 receptor depletes the resident subset of  
monocytes and tissue- and tumor-associated  
macrophages but does not inhibit inflammation  
// MacDonald, Blood, 2010, 116:3955-3963.

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ АНТИТЕЛАМИ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С РЕЦЕПТОРОМ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА 1 (CSF1R)

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к иммунологии, и может быть использована для снижения уровня цитокинов у индивида с неоплазией. Для снижения уровня цитокинов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у индивида с неоплазией вводят эффективное количество антитела, которое связывается с рецептором

колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) человека, где антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) человека с CSF1R человека и блокирует связывание IL-34 человека с CSF1R человека. Антитело выбрано из: а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46; и б) антитела,

содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:60. Группа изобретений относится также к способу лечения неоплазии у субъекта с повышенным уровнем указанных цитокинов. Использование

данной группы изобретений позволяет понизить повышенный уровень IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9 у индивида с неоплазией, снижая количество моноцитарных клеток. 4 н. и 24 з.п. ф-лы, 9 табл., 7 ил.

R U 2 7 1 8 7 5 1 C 2

R U 2 7 1 8 7 5 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 39/395 (2020.01); A61P 19/02 (2020.01)*(21)(22) Application: **2015111563, 30.08.2013**(24) Effective date for property rights:  
**30.08.2013**Registration date:  
**14.04.2020**

Priority:

(30) Convention priority:  
**31.08.2012 US 61/695,641;**  
**22.02.2013 US 61/767,989;**  
**13.03.2013 US 61/778,706**(43) Application published: **20.10.2016 Bull. № 29**(45) Date of publication: **14.04.2020 Bull. № 11**(85) Commencement of national phase: **31.03.2015**(86) PCT application:  
**US 2013/057442 (30.08.2013)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/036357 (06.03.2014)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,**  
**OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i**  
**Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VONG Brajan (US),**  
**MASTELLER Emma (US),**  
**RIDKVIST Kris (US),**  
**ZANGI Dzhajms Allen (US),**  
**KHAMBLTON Dzhuli (US),**  
**BEJKER Kevin (US)**

(73) Proprietor(s):

**FAJV PRAJM TERAPYUTIKS, INK. (US)**(54) **METHODS OF TREATING PATHOLOGICAL CONDITIONS WITH ANTIBODIES WHICH BIND TO THE COLONY-STIMULATING FACTOR 1 RECEPTOR (CSF1R)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; immunology.

SUBSTANCE: group of inventions can be used to reduce the level of cytokines in an individual with neoplasia. To reduce the level of cytokines selected from IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 and MMP-9, in an individual with neoplasia, administering an effective amount of an antibody which binds to human colony-stimulating factor 1 (CSF1R) receptor, wherein the antibody blocks binding human colony-stimulating

factor 1 (CSF1) with human CSF1R and blocks binding of human IL-34 with human CSF1R. Antibody is selected from: a) an antibody comprising a heavy chain comprising the sequence SEQ ID No. 39, and a light chain comprising the sequence SEQ ID No. 46; and b) an antibody comprising a heavy chain comprising the sequence SEQ ID No. 53, and a light chain comprising the sequence SEQ ID No. 60. Group of inventions also relates to a method of treating neoplasia in a subject with an elevated level of said cytokines.

EFFECT: use of this group of inventions enables to reduce the increased level IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6,

MMP-7, MMP-2 and MMP-9 in an individual with neoplasia, reducing the number of monocytic cells.  
28 cl, 9 tbl, 7 dwg

R U 2 7 1 8 7 5 1 C 2

R U 2 7 1 8 7 5 1 C 2

## Область техники

[001] Предлагаются способы лечения патологических состояний антителами, которые связываются с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). Подобные способы включают, в частности, способы лечения воспалительных и аутоиммунных состояний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и системная красная волчанка.

## Уровень техники

[002] Ревматоидный артрит (РА) представляет собой системное воспалительное заболевание, которое характеризуется симметричным полиартритом, поражающим, в первую очередь, малые суставы рук и ног, хотя поражаются также другие суставы. Пациенты с более агрессивным - обычно, положительным по ревматоидному фактору (РФ) - заболеванием могут иметь внесуставные проявления, такие как ревматоидные узелки, васкулит, склерит, перикардит и синдром Фелти. Большинство пациентов с РА испытывают прогрессирующее разрушение хряща и кости в пораженных суставах, что, в конечном итоге, может привести к постоянной инвалидности. По имеющимся сведениям, долгосрочный прогноз РА является неблагоприятным, при этом приблизительно 50% пациентов испытывают серьезную функциональную недееспособность в пределах 10 лет с момента установления диагноза. РА также связан со снижением продолжительности жизни примерно на 3-10 лет.

[003] Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (называемый в данном документе CSF1R; также известный в данной области техники как рецептор FMS, FIM2, C-FMS, M-CSF и CDU5) представляет собой однопроходный трансмембранный рецептор с N-концевым внеклеточным доменом (ECD) и C-концевым внутриклеточным доменом с тирозинкиназной активностью. Связывание лиганда CSF1 или лиганда интерлейкин 34 (называемый в данном документе IL-34; Lin и соавт., Science 320: 807-11 (2008)) с CSF1R приводит к димеризации рецептора, положительной регуляции активности протеин-тирозин киназы CSF1R, фосфорилированию остатков тирозина CSF1R и событиям нисходящих сигналов. Как CSF1, так и IL-34, стимулируют выживание моноцитов, пролиферацию, дифференциацию в макрофаги, а также другие клеточные линии моноцитов, таких как остеокласты, дендритные клетки и микроглия.

[004] Было обнаружено, что многие опухолевые клетки секретируют CSF1, который активирует моноциты/макрофаги с помощью CSF1R. Уровень CSF1 в опухолях, как было показано, коррелирует с уровнем ассоциированных с опухолью макрофагов (ТАМ) в опухоли. Более высокие уровни ТАМ, как было обнаружено, коррелируют с неблагоприятными прогнозами пациентов. Кроме того было показано, что CSF1 способствует росту опухоли и прогрессированию метастазирования у, например, ксенотрансплантатов рака молочной железы человека у мышей. См. например, Paulus и соавт., Cancer Res. 66: 4349-56 (2006). Кроме того, CSF1R играет важную роль в остеолитической деструкции костной ткани при метастазировании в кости. См. например, Ohno и соавт., Mol. Cancer Ther. 5: 2634-43 (2006).

[005] CSF1 и его рецептор, как было показано, участвуют в различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. См. например, Hamilton, Nat. Rev. 8: 533-44 (2008). Например, синовиальные клетки эндотелия из суставов, пораженных ревматоидным артритом, как было показано, получают CSF1, что свидетельствует о роли CSF1 и его рецептора в этом заболевании. Блокирование активности CSF1R антителом приводит к положительным клиническим эффектам в мышечных моделях артрита, в том числе подавление деструкции кости и хряща и сокращение числа макрофагов. См. например, Kitaura и соавт., J. Clin. Invest. 115: 3418-3427 (2005).

[006] Зрелые дифференцированные клетки миелоидного ряда, такие как макрофаги, клетки микроглии и остеокласты, способствуют патологии различных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и остеопороз.

Дифференцированные клетки миелоидного ряда получают из интермедиатов моноцитов периферической крови. Стимуляция CSF1R способствует развитию моноцитов из предшественников костного мозга, пролиферации моноцитов и выживаемости и дифференциации моноцитов периферической крови в дифференцированные клетки миелоидного ряда, такие как макрофаги, микроглиальные клетки и остеокласты. Таким образом, стимуляция CSF1R, способствует пролиферации, выживаемости, активации и созреванию клеточных линий дифференцированных миелоидных клеток, а в случае патологии стимуляция CSF1R обеспечивает способность клеточных линий дифференцированных клеток миелоидного ряда опосредовать патологию заболевания.

Краткое описание изобретения

[007] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы снижения у субъекта уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту эффективного количества антитела, которое связывается с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), причем антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет воспалительный процесс. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет патологическое состояние, выбранное из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни Кастлемана, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, язвенного колита, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, воспалительного артрита и нарушений CD16+.

[008] В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения субъект имеет патологическое состояние, выбранное из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита и заболевания Кастлемана. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня TNF- $\alpha$ . В некоторых подобных вариантах реализации изобретения субъект имеет состояние, выбранное из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-1 $\beta$ . В некоторых подобных вариантах реализации изобретения субъект имеет патологическое состояние, выбранное из ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня CXCL10.

[009] В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6; или способ включает

снижение уровня TNF- $\alpha$ ; или способ включает снижение уровня IL-1 $\beta$ ; или способ включает снижение уровня CXCL10; или способ включает снижение уровней IL-6 и TNF- $\alpha$ ; или способ включает снижение уровней IL-6 и IL-1 $\beta$ ; или способ включает снижение уровней IL-6 и CXCL10; или способ включает снижение уровней TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ; или способ включает снижение уровней TNF- $\alpha$  и CXCL10; или способ включает снижение уровней IL-1 $\beta$  и CXCL10; или способ включает снижение уровней IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ; или способ включает снижение уровней IL-6, TNF- $\alpha$  и CXCL10; или способ включает снижение уровней TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и CXCL10; или способ включает снижение уровней IL-6, IL-1 $\beta$  и CXCL10; или способ включает снижение уровней IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10.

[010] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения патологических состояний, связанных с повышенным уровнем по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту с патологическим состоянием эффективного количества антитела, которое связывается с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), причем антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет патологическое состояние, выбранное из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, заболевания Кастлемана, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, язвенного колита, системной красной волчанки и воспалительного заболевания кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние связано с повышенным уровнем по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние связывают с повышенным уровнем IL-6. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения патологическое состояние выбирают из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита и заболевания Кастлемана. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние связывают с повышенным уровнем TNF- $\alpha$ . В некоторых подобных вариантах реализации изобретения патологическое состояние выбирают из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона и язвенного колита. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние связывают с повышенным уровнем IL-1 $\beta$ . В некоторых подобных вариантах реализации изобретения патологическое состояние выбирают из ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние связывают с повышенным уровнем CXCL10.

[011] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения воспалительного артрита. В некоторых вариантах способ включает введение субъекту

с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, и при этом антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения воспалительный артрит выбирают из ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и ювенильного идиопатического артрита.

[012] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения воспалительного процесса. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту с воспалительным процессом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, и при этом антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или, по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения воспалительное состояние выбирают из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, заболевания Кастлемана, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, язвенного колита, системной красной волчанки и воспалительного заболевания кишечника.

[013] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения нарушения CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту с нарушением CD16+ эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, и при этом антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение CD16+ выбирают из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, заболевания Кастлемана, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, язвенного колита, системной красной волчанки и воспалительного заболевания кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело значительно уменьшает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения количество CD16- моноцитов существенно не изменяется после введения антитела.

[014] В любом из вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, антитело может снизить уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10,

TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9 in vitro.

[015] В любом из вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, субъект может иметь повышенный уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, перед введением антитела.

[016] В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно содержит введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, выбранного из метотрексата, анти-TNF средства, глюкокортикоида, циклоспорина, лефлуномида, азатиоприна, ингибитора JAK, ингибитора SYK, анти-IL-6 средства, анти-CD20 средства, анти-CD19 средства, анти-GM-CSF средства, анти-IL-1 средства и средства CTLA4. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбирают из метотрексата, анти-TNF- $\alpha$  антитела, растворимого рецептора TNF, глюкокортикоида, циклоспорина, лефлуномида, азатиоприна, ингибитора JAK, ингибитора SYK, анти-IL-6-антитела, антитела анти-IL-6 рецептора, анти-CD20 антитела, анти-CD19 антитела, анти-GM-CSF антитела и антитела анти-GM-CSF рецептора, анти-IL-1 антитела, антагониста рецептора IL-1 и слитой молекулы CTLA4-Ig. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние является устойчивым к метотрексату.

[017] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения воспалительного состояния, причем способ включает (а) определение у субъекта с воспалительным процессом уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9; и (б) при условии, что у субъекта повышается уровень по меньшей мере одного из факторов, введение субъекту эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, причем антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9.

[018] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения воспалительного состояния, причем способ включает (а) определение у субъекта с воспалительным процессом повышенного уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9; и (б) введение субъекту эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, причем антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных

из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9.

[019] В любом из способов, описанных в данном документе, антитело может снижать уровень IL-6; или антитело может снижать уровень TNF- $\alpha$ ; или антитело может снижать уровень IL-1 $\beta$ ; или антитело может снижать уровень CXCL10; или антитело может снижать уровень IL-6 и TNF- $\alpha$ ; или антитело может снижать уровень IL-6 и IL-1 $\beta$ ; или антитело может снижать уровень IL-6 и CXCL10; или антитело может снижать уровень TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ; или антитело может снижать уровень TNF- $\alpha$  и CXCL10; или антитело может снижать уровень IL-1 $\beta$  и CXCL10; или антитело может снижать уровень IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ; или антитело может снижать уровни IL-6, TNF- $\alpha$ , и CXCL10; или антитело может снижать уровень TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и CXCL10; или способ включает снижение уровней IL-6, IL-1 $\beta$  и CXCL10; или антитело может снижать уровень IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10.

[020] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ идентификации субъекта, который может получить лечебно-профилактический эффект от антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, включающий определение у субъекта уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, при этом повышенный уровень по меньшей мере одного фактора у субъекта указывает на то, что указанный субъект могут получить лечебно-профилактический эффект от антитела, которое связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов.

[021] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ идентификации субъекта, который может получить лечебно-профилактический эффект от антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, включающий определение у субъекта уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, при этом повышенный уровень по меньшей мере одного фактора у субъекта указывает на то, что субъект, скорее всего, отвечает на антитело, которое связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов.

[022] В любом из вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, патологическое состояние может быть устойчивым к метотрексату и/или субъект может быть субъектом с неадекватным ответом на метотрексат. В любом из вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, патологическое состояние может быть устойчивым к ингибитору TNF и/или субъект может быть субъектом с неадекватным ответом на ингибитор TNF.

[023] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения

субъекта с неадекватным ответом на метотрексат, включающий введение субъекту с неадекватным ответом на метотрексат эффективного количества антитела, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения субъекта с неадекватным ответом на ингибитор TNF, включающий введение субъекту с неадекватным ответом на ингибитор TNF эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение CD16+ представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело значительно уменьшает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения количество CD16- моноцитов существенно не изменяется после введения антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у субъекта с неадекватным ответом на метотрексат и/или TNF-ингибитор снижается после введения антитела.

[024] В любом из способов, описанных в данном документе, антитело может быть введено в дозе 0,2 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг. В любом из способов, описанных в данном документе, эффективное количество антитела может составлять 0,2 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение субъекту эффективного количества антитела, которое связывается с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), причем антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, при этом эффективное количество составляет 0,2 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг.

[025] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ снижения резорбции костной ткани у субъекта с ревматоидным артритом, включающий введение субъекту эффективного количества антитела, которое связывается с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), причем антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество составляет 0,2 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения снижение резорбции костной ткани измеряют путем определения уровня одного или более из TRAP5b, NTx и CTx, причем снижение уровня одного или более из TRAP5b, NTx и CTx указывает на снижение резорбции костной ткани. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень TRAP5b определяют в сыворотке или плазме крови. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень NTx определяют в моче. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень CTx определяют в сыворотке крови.

[026] В любом из вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, измерение фактора после введения антитела, которое связывается с CSF1R, могут осуществлять в течение 6 часов, в течение 8 часов, в течение 12 часов, в течение 18 часов, в течение 1 дня, в течение 2 дней, в течение 3 дней, в течение 1 недели или в течение 2 недель после введения антитела.

[027] В некоторых вариантах реализации изобретения после введения эффективной дозы антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, уровень AST и/или ALT в сыворотке крови субъекта не превышает 8-кратную верхнюю границу нормы (ULN). В некоторых вариантах реализации изобретения после введения уровень креатинкиназы (СК) в образце сыворотки субъекта не превышает 10-кратную ULN. В некоторых вариантах реализации изобретения после введения уровень аспартатаминотрансферазы (AST) и/или аланинаминотрансферазы (ALT) в образце сыворотки субъекта не превышает 3-кратную ULN, а общий билирубин в образце сыворотки субъекта не превышает 2-кратную ULN. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень AST, ALT, СК и/или билирубина определяют в течение 6 часов, в течение 8 часов, в течение 12 часов, в течение 18 часов, в течение 1 дня, в течение 2 дней, в течение 3 дней, в течение 1 недели или в течение 2 недель после введения антитела, которое связывается с CSF1R.

[028] В любом из способов, описанных в данном документе, тяжелая цепь антитела и/или легкая цепь антитела могут иметь структуру, описанную ниже.

[029] В любом из способов, описанных в данном документе, тяжелая цепь антитела может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45. В любом из способов, описанных в данном документе, легкая цепь антитела может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52. В любом из способов, описанных в данном документе, тяжелая цепь антитела может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, а легкая цепь антитела может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

[030] В любом из способов, описанных в данном документе, HCCDR1, HCCDR2 и HCCDR3 могут содержать набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 15, 16 и 17; (b) SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и (c) SEQ ID NO: 27, 28 и 29. В любом из способов, описанных в данном документе, LCCDR1, LCCDR2 и LCCDR3 могут содержать набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 18, 19 и 20; (b) SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и (c) SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[031] В любом из способов, описанных в данном документе, тяжелая цепь может содержать HCCDR1, HCCDR2 и HCCDR3, причем HCCDR1, HCCDR2 и HCCDR3 содержат набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 15, 16 и 17; (b) SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и (c) SEQ ID NO: 27, 28 и 29; а легкая цепь может содержать LCCDR1, LCCDR2 и LCCDR3, причем LCCDR1, LCCDR2 и LCCDR3 содержат набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 18, 19 и 20; (b) SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и (c) SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[032] В любом из способов, описанных в данном документе, антитело, которое связывается с CSF1R, может содержать: (a) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или 100% идентична SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую





SEQ ID NO: 61; или (с) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 58, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, причем антитело содержит: (а) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 60; (б) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 61; или (с) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 58 и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 65.

[035] В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может быть гуманизированным антителом. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может быть выбранным из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')<sub>2</sub>. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может быть химерным антителом. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может быть выбранным из IgA, IgG, и IgD. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может представлять собой IgG. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может представлять собой IgG4. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может представлять собой IgG4, содержащий мутацию S241P в по меньшей мере одной константной области тяжелой цепи IgG4.

[036] В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может связываться с CSF1R человека и/или связываться с CSF1R макаки-крабоеда. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может блокировать связывание лиганда с CSF1R. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может блокировать связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может блокировать связывание и CSF1, и IL-34 с CSF1R. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может ингибировать лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может ингибировать CSF1- и/или IL-34-индуцированное фосфорилирование CSF1R. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может связываться с CSF1R человека с аффинностью (K<sub>D</sub>) менее 1 нМ. В любом из способов, описанном в данном документе, антитело может ингибировать пролиферацию моноцита и/или выживаемость в присутствии CSF1 или IL-34.

[037] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая антитело, которое связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются антитела, которые связываются с CSF1R и композиции, содержащие антитела, которые связываются с CSF1R, предназначенные для использования по любому из способов лечения, представленных в данном документе.

Краткое описание графических материалов

[038] ФИГ. 1А-С иллюстрирует выравнивание гуманизированных переменных областей тяжелой цепи каждого из гуманизированных антител huAb1-huAb16, как описано в Примере 1. Выделенные прямоугольником остатки представляют собой аминокислоты в последовательности акцептора человека, которые были изменены на соответствующий остаток мыши.

[039] ФИГ. 2А-С иллюстрирует выравнивание гуманизированных переменных областей легкой цепи каждого из гуманизированных антител huAb1-huAb16, как описано в Примере 1. Выделенные прямоугольником остатки представляют собой аминокислоты

в последовательности акцептора человека, которые были изменены на соответствующий остаток мыши.

[040] ФИГ. 3 иллюстрирует концентрацию цитокина IL-6, определенную с помощью ELISA на культуральной среде ткани интактных синовиальных эксплантов (n=6 5 пациентов с ревматоидным артритом), обработанной в течение 4 дней с 1 мкг/мл huAb1 или изотопическим контролем IgG4, как описано в Примере 2.

[041] ФИГ. 4A-L иллюстрирует концентрации цитокинов и матриксных металлопротеиназ, определенные с помощью мультиплексного анализа Luminex® на культуральной среде ткани интактных синовиальных эксплантов (n=4 10 пациентов с ревматоидным артритом), обработанной в течение 4 дней с huAb1 или изотипичным контролем IgG4, как описано в Примере 2.

[042] ФИГ. 5 иллюстрирует уровни (A) CXCL7, (B) CXCL11 и (C) CXCL12, определенные с помощью мультиплексного анализа Luminex® на культуральной среде 15 ткани интактных синовиальных эксплантов (n=6 пациентов с ревматоидным артритом), обработанной в течение 4 дней с huAb1 или изотипическим контролем IgG4, как описано в Примере 2.

[043] ФИГ. 6 иллюстрирует количество макрофагов в (A) передних лапах и (B) коленях у мышей с коллаген-индуцированным артритом, профилактически 20 обработанных анти-CSF1R антителом, как описано в Примере 3.

[044] ФИГ. 7 иллюстрирует количество макрофагов в (A) передних лапах и (B) коленях у мышей с коллаген-индуцированным артритом, терапевтически обработанных 25 анти-CSF1R антителом, как описано в Примере 3.

Подробное описание

[045] Предлагаются способы снижения у субъекта уровня одного или нескольких 25 факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, включающие введение антител, которые связываются с CSF1R и блокируют связывание лиганда CSF1 и IL-34. Как описано в данном документе, антитела, которые связываются с CSF1R и блокируют связывание CSF1 и 30 IL-34, являются эффективными для снижения уровней одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, и лечения патологических состояний, связанных с 35 повышенными уровнями этих факторов. Примеры подобных патологических состояний содержат, в частности, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, заболевание Кастлемана, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, системная красная волчанка и воспалительное 40 заболевание кишечника. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что контакт синовиальных биопсийных образцов, полученных от пациентов с ревматоидным артритом, с антителом, которое связывается с CSF1R, снижает уровни IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2 (также упоминается как MCP-1), CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9.

[046] Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие 45 описанный предмет изобретения. Все ссылки, приведенные в данном документе, в том числе патентные заявки и публикации, включены в данный документ путем ссылки во всей их полноте для любых целей. Определения

[047] Если не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значения, которые обычно понятны специалисту среднего уровня компетентности в данной области техники. Кроме того,

если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число.

5 [048] Иллюстративные способы, используемые вместе с технологией рекомбинантной DNA, синтезом олигонуклеотидов, культурой ткани и трансформацией (например, электропорацией, липофекцией), ферментативными реакциям и способами очистки, известны в данной области техники. Многие подобные способы и процедуры описывают, например, в Sambrook и соавт. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), помимо других источников.  
10 Кроме того, в данной области техники известны также иллюстративные способы химического синтеза, химических анализов, фармацевтического препарата, состава и доставки и лечения пациентов.

[049] В этой заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. В контексте пункта патентной формулы, зависящего от другого зависимого пункта,  
15 использование "или" отсылает к более чем одному предыдущему независимому или зависимому пункту формулы изобретения только в качестве альтернативы. Кроме того, такие термины, как "элемент" или "компонент" охватывают как элементы и компоненты, содержащие одно целое, так и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если специально не указано иное.

20 [050] Как используют согласно настоящему изобретению, следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

[051] Термины "молекула нуклеиновой кислоты" и "полинуклеотид" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к полимеру нуклеотидов. Такие полимеры нуклеотидов могут содержать природные и/или искусственные нуклеотиды, и включают  
25 в себя, в частности, DNA, RNA и PNA. "Нуклеотидная последовательность" относится к линейной последовательности нуклеотидов, которые содержат молекулу нуклеиновой кислоты или полинуклеотида.

[052] Термины "полипептид" и "белок" используют взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков и не ограничены минимальной длиной. Такие  
30 полимеры аминокислотных остатков могут содержать остатки природных или искусственных аминокислот и включают, в частности, пептиды, олигопептиды, димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. И полноразмерные белки, и их фрагменты охватываются определением. Термины также включают пост-экспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование,  
35 сиалилирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. кроме того, для целей настоящего изобретения, "полипептид" относится к белку, который содержит модификации, такие как делеции, добавления и замены (обычно консервативные в природе), к нативной последовательности, при условии, что белок сохраняет желаемую активность. Эти модификации могут быть преднамеренными, с помощью сайт-  
40 направленного мутагенеза, или могут быть случайными, например, с помощью мутаций хозяев, которые продуцируют белки, или ошибки из-за PCR-амплификации.

[053] Термин "CSF1R" в данном документе относится к полной длине CSF1R, которая содержит N-концевую ECD, трансмембранный домен и внутриклеточный домен тирозинкиназы, с или без N-концевой лидерной последовательности. В некоторых  
45 вариантах реализации изобретения CSF1R представляет собой CSF1R человека, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

[054] Термин "внеклеточный домен CSF1R" ("ECDCSF1R"), как используют в данном документе, относится к полипептиду CSF1R, который не содержит внутриклеточных

и трансмембранных доменов. ECDCSF1R содержат полноразмерные фрагменты ECDCSF1R и ECDCSF1R, которые способны связывать CSF1 и/или IL-34.

Полноразмерный ECDCSF1R человека определяют в данном документе как содержащий либо аминокислоты от 1 до 512 (то есть содержащий лидерную последовательность),  
5 либо от 20 до 512 аминокислот (то есть не содержащий лидерную последовательность) из SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент ECDCSF1R человека содержит аминокислоты от 20 до 506 SEQ ID NO: 2 (смотри SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент CSF1R человека заканчивается на аминокислоте 507, 508, 509, 510 или 511. В некоторых вариантах реализации  
10 изобретения ECDCSF1R макаки-крабоеда содержит последовательность SEQ ID NO: 7 (с лидерной последовательностью) или аминокислоты от 20 до 506 SEQ ID NO: 7 (без лидерной последовательности).

[055] Со ссылкой на анти-CSF1R антитела термин "блокирует связывание" лиганда, такого как CSF1 и/или IL-34, и его грамматические варианты, которые используются  
15 для обозначения способности ингибировать взаимодействие между CSF1R и лигандом CSF1R, таким как CSF1 и/или IL-34. Подобное ингибирование может происходить с помощью любого механизма, в том числе прямого вмешательства связывания лиганда, например, ввиду перекрывания связывающих сайтов на CSF1R и/или конформационных изменений в CSF1R, индуцированных с помощью антитела, которые изменяют  
20 аффинность лиганда и т.д. Антитела и фрагменты антител, указанные как "функциональные", характеризуются наличием подобных свойств.

[056] "Иммунологическая" активность относится только к способности индуцировать получение антитела против антигенного эпитопа, который имеет нативный или встречающийся в природе полипептид CSF1R.

[057] Термин "антитело", как используют в данном документе, относится к молекуле,  
25 содержащей по меньшей мере гипервариабельную область (CDR) 1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и по меньшей мере CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, причем молекула способна связываться с антигеном. Термин антитело содержит, в частности, фрагменты, которые способны связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечные Fv (scFv), Fab, Fab'  
30 и (Fab')<sub>2</sub>. Термин антитело также содержит, в частности, химерные антитела, гуманизированные антитела и антитела различных видов, таких как мышь, человек, макака-крабоеда и т.д.

[058] В некоторых вариантах реализации изобретения антитело содержит  
35 вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело содержит по меньшей мере одну тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи и по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи, и по меньшей мере одну легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи и по меньшей мере часть константной области легкой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело содержит две тяжелые  
40 цепи, причем каждая тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи и по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи и две легкие цепи, причем каждая легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи и по меньшей мере константную область легкой цепи. Как используют в данном документе, одноцепочечный Fv (ScFv) или любое другое антитело, которое содержит, например,  
45 одноцепочечный полипептид, содержащий все шесть CDR (три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи), как считается, имеет тяжелую цепь и легкую цепь. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения тяжелая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR тяжелой цепи и легкую цепь в области антитела,

которое содержит три CDR легкой цепи.

[059] Термин "вариабельная область тяжелой цепи", как используют в данном документе, относится к области, содержащей CDR1 тяжелой цепи, остовные (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах реализации изобретения вариабельная область тяжелой цепи также содержит по меньшей мере часть FR1 и/или по меньшей мере часть FR4. В некоторых вариантах реализации изобретения CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам по Kabat с 26 по 35; CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам по Kabat с 50 до 65; и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам по Kabat с 95 до 102. Смотри, например, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 и 1991, NIH, Bethesda, Md.); и Фигуру 1. В некоторых вариантах реализации изобретения CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам по Kabat с 31 по 35; CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам по Kabat с 50 до 65; и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам по Kabat с 95 до 102. Смотри идентификатор.

[060] Термин "константная область тяжелой цепи", как используют в данном документе, соответствует области, содержащей по меньшей мере три константные домены тяжелой цепи, C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2 и C<sub>H</sub>3. Неограничивающие иллюстративные константные области тяжелой цепи содержат  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\alpha$ . Неограничивающие иллюстративные константные области тяжелой цепи также содержат  $\epsilon$  и  $\mu$ . Каждая константная область тяжелой цепи соответствует изотипу антитела. Например, антитело, содержащее константную область  $\gamma$ , представляет собой антитело IgG, антитело, содержащее константную область  $\delta$ , представляет собой антитело IgD, а антитело, содержащее константную область  $\alpha$ , представляет собой антитело IgA. Кроме того, антитело, содержащее константную область  $\mu$ , представляет собой антитело IgM, а антитело, содержащее константную область  $\epsilon$ , представляет собой антитело IgE. Некоторые изотипы могут быть дополнительно подразделены на подклассы. Например, антитела IgG содержат, в частности, антитела IgG1 (содержащие константную область  $\gamma_1$ ), IgG2 (содержащие константную область  $\gamma_2$ ), IgG3 (содержащие константную область  $\gamma_3$ ) и IgG4 (содержащие константную область  $\gamma_4$ ); антитела IgA содержат, но без ограничения ими, антитела IgA1 (содержащие константную область  $\alpha_1$ ) и IgA2 (содержащие константную область  $\alpha_2$ ); а антитела IgM содержат, в частности, IgM1 и IgM2.

[061] В некоторых вариантах реализации изобретения константная область тяжелой цепи содержит одну или несколько мутаций (или замен), присоединений или делеций, которые придают антителу желаемую характеристику. Неограничивающая иллюстративная мутация S241P в области петли IgG4 (между константными доменами C<sub>H</sub>1 и C<sub>H</sub>2), которая изменяет мотив CPSCPIgG4 на CPPCP, который похож на соответствующий мотив в IgG1. Эта мутация в некоторых вариантах реализации изобретения приводит к более стабильному антителу IgG4. Смотри, например, Angal и соавт., Mol. Immunol. 30: 105-108 (1993); Bloom и соавт., Prot. Sci. 6: 407-415 (1997); Schuurman и соавт., Mol. Immunol. 38: 1-8 (2001).

[062] Термин "тяжелая цепь" как используют в данном документе, относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область тяжелой цепи, с или без лидерной последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь содержит по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи. Термин "полноразмерная тяжелая цепь" как используют в данном документе, относится к полипептиду, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, с или без лидерной последовательности.

[063] Термин "вариабельная область легкой цепи" как используют в данном

документе, относится к области, содержащей CDR1 легкой цепи, остов (FR)2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область легкой цепи также содержит FR1 и/или FR4. В некоторых вариантах реализации изобретения CDR1 легкой цепи соответствует остаткам по Kabat с 24 по 34; CDR2 легкой цепи соответствует остаткам по Kabat с 50 до 56; и CDR3 легкой цепи соответствует остаткам по Kabat с 89 до 97. Смотри, например, Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 и 1991, NIH, Bethesda, Md.); и Фигуру 1.

[064] Термин "константная область легкой цепи", как используют в данном документе, относится к области, содержащей константный домен легкой цепи, C<sub>L</sub>.

Неограничивающие иллюстративные константные области легкой цепи также содержат λ и κ.

[065] Термин "легкая цепь", как используют в данном документе, относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере переменную область легкой цепи, с или без лидерной последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь содержит по меньшей мере часть константной области легкой цепи. Термин "полноразмерная легкая цепь", как используют в данном документе, относится к полипептиду, содержащему переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, с или без лидерной последовательности.

[066] "Химерное антитело", как используют в данном документе, относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну переменную область первого вида (например, мыши, крысы, макаки-крабоеда и т.д.) и по меньшей мере одну константную область второго вида (например, человека, макаки-крабоеда и т.д.). В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело содержит по меньшей мере одну переменную область мыши и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело содержит по меньшей мере одну переменную область макаки-крабоеда и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело содержит по меньшей мере одну переменную область мыши и по меньшей мере одну константную область мыши. В некоторых вариантах реализации изобретения все переменные области химерного антитела являются областями первого вида, а все константные области химерного антитела являются областями второго вида.

[067] "Гуманизованное антитело", как используют в данном документе, относится к антителу, в котором по меньшей мере одну аминокислоту в области остова переменной области отличного от человека субъекта заменяют на соответствующую аминокислоту из переменной области человека. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизованное антитело содержит по меньшей мере одну константную область человека или ее фрагмент. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизованное антитело представляет собой Fab, scFv, (Fab')<sub>2</sub>, и т.д.

[068] "Привитое CDR антитело", как используют в данном документе, относится к гуманизованному антителу, в котором определяющие комплементарность области (CDR) первых (отличного от человека) видов прививают на остовные области (FR) второго вида (человека).

[069] "Антитело человека", как используют в данном документе, относится к антителам, полученным у человека, антителам, продуцируемым у отличных от человека животных, которые содержат гены иммуноглобулина человека, таким как Xenomouse®, и антителам, выбранным с помощью *in vitro* способов, например, фаговое отображение, причем спектр антител основывают на последовательностях иммуноглобулина человека.

[070] Термин "лидерная последовательность" относится к последовательности аминокислотных остатков, расположенных на N-конце полипептида, который облегчает секрецию полипептида из клетки млекопитающего. Лидерная последовательность может быть расщеплена при выделении полипептида из клетки млекопитающего, с образованием зрелого белка. Лидерные последовательности могут быть природными или синтетическими, и они могут быть гетерологичным или гомологичными белку, к которому они присоединены. Иллюстративные лидерные последовательности содержат, в частности, лидерные последовательности антитела, такие, как, например, аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, которые соответствуют легкой и тяжелой цепи лидерных последовательностей человека, соответственно.

Неограничивающие иллюстративные лидерные последовательности также содержат лидерные последовательности из гетерологичных белков. В некоторых вариантах реализации изобретения в антителах отсутствует лидерная последовательность. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность, которая может быть выбрана из нативных лидерных последовательностей антитела и гетерологичных лидерных последовательностей.

[071] Термин "вектор" используют для описания полинуклеотида, который может быть получен для того, чтобы содержать клонированный полинуклеотид или полинуклеотиды, которые могут быть размножены в клетке-хозяине. Вектор может содержать один или более из следующих элементов: точка начала репликации, одна или более регуляторные последовательности (такие как, например, промоторы и/или энхансеры), которые регулируют экспрессию полипептида, представляющего интерес, и/или одного или более выбираемых маркерных генов (таких как, например, гены устойчивости к антибиотикам и гены, которые могут быть использованы в колориметрических анализах, например,  $\beta$ -галактозидазы). Термин "вектор экспрессии" относится к вектору, который используют для того чтобы экспрессировать представляющий интерес полипептид в клетке-хозяине.

[072] "Клетка-хозяин" относится к клетке, которая может быть или была, реципиентом вектора или выделенного полинуклеотида. Клетки-хозяева могут быть прокариотическими или эукариотическими клетками. Иллюстративные эукариотические клетки содержат клетки млекопитающих, таких как приматы, или клетки отличных от приматов животных; клетки грибов, таких как дрожжи; растительные клетки; и клетки насекомых. Неограниченные иллюстративные примеры клеток млекопитающих включают, в частности, клетки NSO, клетки PER.C6® (Crucell) и клетки 293 и CHO, и их производные, такие как клетки 293-6E и DG44, соответственно.

[073] Термин "выделенный", как используют в данном документе, относится к молекуле, которая была выделена из по меньшей мере некоторых компонентов, с которыми он обычно встречается в природе. Например, полипептид упоминается как "изолированный", если он выделен из по меньшей мере некоторых компонентов клетки, в которой он был получен. При условии, что полипептид секретируется клеткой после экспрессии, физическое разделение супернатанта, содержащего полипептид из клетки, которая его произвела, считается "выделением" полипептида. Аналогичным образом, полинуклеотид упоминают как "выделенный", если он не является частью большего полинуклеотида (такого как, например, геномная DNA или митохондриальная DNA в случае полинуклеотида DNA), в котором он обычно встречается в природе, или выделен из по меньшей мере некоторых из компонентов клетки, в которой он был получен, например, в случае полинуклеотида RNA. Таким образом, полинуклеотид DNA, который содержится в векторе внутри клетки-хозяина может упоминаться как "выделенный"

при условии, что полинуклеотид не найден в этом векторе в природе.

[074] Термин "повышенный уровень" означает более высокий уровень белка, такого как цитокин или матричная металлопротеиназа, в частности, ткань субъекта по отношению к той же ткани контроля, такого как индивидуум или индивидуумы, которые не страдают воспалительным состоянием или другого патологического состояния, описанного в данном документе. Повышенный уровень может быть результатом

какого-либо механизма, например, повышенной экспрессией, повышенной стабильности, сниженной деградации, усиленной секреции, сниженного клиренса и т.д., белка.

[075] Термин "снизить" или "уменьшить" означает понижение уровня белка, такого как цитокин или матриксная металлопротеиназа, в отдельной ткани субъекта, на по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения средство, такое как антитело, которое связывается с CSF1R, снижает уровень белка, такого как цитокин или матриксная металлопротеиназа, в отдельной ткани субъекту по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень белка снижается по сравнению с уровнем белка до контакта со средством, таким как антитело, которое связывается с CSF1R.

[076] Термин "устойчивый," при использовании в контексте устойчивости к терапевтическому средству, означает пониженную реакцию или отсутствие реакции на стандартную дозу терапевтического средства по отношению к реакции субъекта на стандартную дозу терапевтического средства в прошлом, или по отношению к ожидаемому отклику аналогичного субъекта с аналогичным нарушением при стандартной дозе терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения субъект может быть устойчивым к терапевтическому средству, хотя субъекту ранее не было дано терапевтическое средство, или субъект может вырабатывать устойчивость к терапевтическому средству после того, как ответ на средство одной или нескольких отборов проб.

[077] Термины "субъект" и "пациент" используют в данном документе взаимозаменяемо для обозначения человека. В некоторых вариантах реализации изобретения также предлагаются способы лечения других млекопитающих, в частности, грызунов, обезьян, кошачьих, собак, животных семейства лошадиных, крупного рогатого скота, свиней, овец, коз, лабораторных животных млекопитающих, сельскохозяйственных животных млекопитающих, спортивных животных млекопитающих, а также домашних животных млекопитающих.

[078] Термин "образец," как используют в данном документе, относится к композиции, которую производят или получают из субъекта, который содержит клеточный и/или другой молекулярный объект, который должен быть охарактеризован, измерен количественно и/или определен, например, на основе физических, биохимических, химических и/или физиологических характеристик. Иллюстративный образец представляет собой образец ткани. Другой иллюстративный образец представляет собой образец сыворотки или плазмы.

[079] Термин "образец ткани" соответствует сбору подобных клеток, полученных из ткани субъекта. Источник образца ткани могут представлять собой твердую ткань, например свежий, замороженный и/или консервированный орган или образец ткани или биопсии или аспирации; кровь или любую составную часть крови; жидкости тела,

такими как спинно-мозговая жидкость, амниотическая жидкость, жидкость брюшной полости, синовиальную жидкость или межклеточную жидкость; клетки в любой момент беременности или развития субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения образец ткани представляет собой синовиальный образец биопсии ткани и/или синовиальный жидкий образец. В некоторых вариантах реализации изобретения представляет собой синовиальный жидкий образец. Образец ткани также может быть первичными или культивируемыми клетками или клеточными линиями. Необязательно, образец ткани получают из ткани/органа, пораженных заболеванием. Образец ткани может содержать соединения, которые, естественно, не смешивались с тканью в природе, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества, антибиотики и тому подобные. "Контрольный образец" или "контрольная ткань", как используют в данном документе, относится к образцу, клетке или ткани, полученной из известного источника, или, как предполагают, не являются пораженными заболеванием, относительно которых субъект проходит лечение.

[080] Для целей данного изобретения "срез" образца ткани означает часть или кусок образца ткани, например, тонкий срез ткани или клетки, вырезанные из твердого образца ткани.

[081] Как используют в данном документе, "ревматоидный артрит" или "РА" относится к распознанному болезненному состоянию, который может быть диагностирован в соответствии с 1987, 2000 или 2010 критерием для классификации РА (AmericanRheumatismAssociation или AmericalCollegeofRheumatology) или другим схожим критерием. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "ревматоидный артрит" соответствует хроническому аутоиммунному заболеванию, характеризующемуся в первую очередь воспалением синовиальной оболочки (накладки) суставов, который может привести к повреждению суставов, что приводит к хронической боли, потери функции и недееспособности. Ввиду того, что РА может влиять на многие органы тела, в том числе кожу, легкие и глаза, он упоминается в качестве системных заболеваний.

[082] Термин "ревматоидный артрит" включает не только активный и ранний РА, но также и начальный РА, как определено ниже. Физиологические показатели РА включают симметричный отек суставов, что является характерным, хотя и не остается неизменным при РА. Как правило, проксимальные межфаланговые (PIP) суставы рук, а также пястно-фаланговые суставы (MCP), запястья, локти, колени, лодыжки и плюснефаланговые (MTP) суставы поражаются фузиформной опухолью и отек легко обнаруживается. Боль при пассивном движении является самым чувствительным тестом на воспаление суставов, а воспаление и структурная деформация часто ограничивает диапазон движения пораженного сустава. Типичные видимые изменения включают ульнарную девиацию пальцев на уровне суставов MCP, гиперэкстензию или гиперфлексию суставов MCP и PIP, контрактуры сгибание локтей и подвывих костей запястья и ног. Субъект с РА может быть устойчивым к модифицирующему заболеванию противоревматическому лекарственному средству (DMARD) и/или нестероидному противовоспалительному лекарственному средству (NSAID). Неограничивающие иллюстративные "DMARD" включают гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат (MTX), лефлуномид, этанерцепт, инфликсимаб (плюс пероральный и подкожный MTX), азатиоприн, D-пеницилламин, соли золота (пероральные), соли золота (внутримышечные), миноциклин, циклоспорин, в том числе циклоспорин А и наружный циклоспорин, стафилококковый белок А (Goodyear и Silverman, J. Exp. Med., 197(9): 1125-1139 (2003)), в том числе соли и их производные, и т.д. Дополнительные кандидаты для терапии согласно настоящему изобретению включают тех, кто имел опыт неадекватного

ответа на предыдущее или текущее лечение ингибиторами TNF, такими как этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб и/или адалимумаб, ввиду токсичности, недостаточной эффективности и/или устойчивости.

5 [083] Пациент с "активным ревматоидным артритом" означает пациента с активными, а не скрытыми симптомами РА. Субъекты с "ранним активным ревматоидным артритом" представляют собой такие субъекты с активным РА, диагностированными в течение по меньшей мере 8 недель, но не более чем четырех лет, в соответствии с пересмотренным 1987, 2000 или 2010 критерием классификации РА (AmericanRheumatismAssociation или AmericalCollegeofRheumatology).

10 [084] Субъекты с "ранним ревматоидным артритом" представляют собой такие субъекты с РА, диагностированным в течение по меньшей мере 8 недель, но не более чем четырех лет, в соответствии с пересмотренным 1987, 2000 или 2010 критерием классификации РА (AmericanRheumatismAssociation или AmericalCollegeofRheumatology). РА включает, например, юношеский РА, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) 15 или ювенильный РА (ЮРА).

[085] Пациенты с "ранним РА" имеют ранний полиартрит, что не в полной мере соответствует критерию ACR для диагностики РА, в связи с наличием РА-специфических прогностических биомаркеров, таких как анти-ССР и общий эпитоп. Они включают 20 пациентов с положительными анти-ССР антителами, которые присутствуют при полиартрите, но еще не имеют диагноз РА, и имеют высокий риск развития критерия РА истинного ACR (95% вероятности).

[086] Термин "воспалительный артрит" охватывает любой артрит, вызванный аутоиммунным состоянием. Неограничивающие примеры воспалительного артрита и аутоиммунных состояний, которые могут включать воспалительный артрит, в том 25 числе ревматоидный артрит (в том числе юношеский РА, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА)), анкилозирующий спондилит, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), псориатический артрит, реактивный артрит, склеродермию, болезнь Стилла, системную красную волчанку, острый и хронический артрит, ревматоидный синовит, подагру или 30 подагрический артрит, острый иммунологический артрит, хронические воспалительные артриты, дегенеративный артрит, коллаген-индуцированный артрит типа II, инфекционный артрит, септический артрит, артрит Лайма, пролиферативный артрит, позвоночный артрит, остеоартрит, хронический прогрессирующий артрит, деформирующий артрит, первичный хронический полиартрит, реактивный артрит, 35 климактерический артрит, артрит при дефиците эстрогенов, синдром Фелти и ревматическое аутоиммунное заболевание, отличное от Ра.

[087] "Поражение сустава" используют в самом широком смысле и относят к повреждению или частичному или полному разрушению в какой-либо части одного или нескольких суставов, в том числе соединительной ткани и хрящевой ткани, причем 40 повреждение содержит структурное и/или функциональное повреждение по какой-либо причине, и может или не может привести к боли в суставах/артралгии. Поражение включает, в том числе повреждение сустава, связанное с или возникающее вследствие воспалительного заболевания сустава, а также невоспалительного заболевания сустава. Это повреждение может быть вызвано любым патологическим состоянием, таким как 45 аутоиммунное заболевание, особенно воспалительный артрит, главным образом ревматоидный артрит. Для целей настоящего изобретения, суставы представляют собой точки соприкосновения между элементами скелета (позвоночного, например, животного) с частями, которые окружают и поддерживают его и содержат, в частности, например,

бедра, суставы между позвонками позвоночника, суставы между позвоночником и тазом (крестцово-подвздошные суставы), суставы, в которых сухожилия и связки прикрепляются к костям, суставы между ребрами и позвоночником, плечи, колени, ноги, локти, руки, пальцы, лодыжки и ноги, а особенно суставы рук и ног.

5 [088] Термин "волчанка", как используют в данном документе, представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение, которое, в целом, содержит антитела, которые атакуют соединительную ткань. Основной формой волчанки является системная, системная красная волчанка (SLE), в том числе кожная SLE и подострая кожная красная волчанка SLE, а также другие виды волчанки (в том числе  
10 нефропатическая, экстраренальная, энцефалитная, педиатрическая, непочечная, дискоидная и алопеции). В некоторых вариантах реализации изобретения термин "системная красная волчанка" относится к хроническому аутоиммунному заболеванию, которое может привести к патологическим изменениям кожи, боли в суставах и отеку, заболеванию почек (волчаночному нефриту), жидкости вокруг сердца и/или легких, воспалению сердца и другим различным системным заболеваниям. В некоторых  
15 вариантах реализации изобретения термин "волчаночный нефрит" относится к воспалению почек, которое происходит у пациентов с SLE. Волчаночный нефрит может содержать, например, гломерулонефрит и/или интерстициальный нефрит, и может привести к гипертензии, протеинурии и почечной недостаточности. Волчаночный  
20 нефрит может быть классифицирован на основе тяжести и степени заболевания, например, как определяет International Society of Nephrology/Renal/Pathology Society. Классы волчаночного нефрита имеют класс I (минимальный мезангиальный волчаночный нефрит), класс II (мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит), класс III (фокальный волчаночный нефрит), класс IV (диффузный сегментарный (IV-S) или  
25 диффузный глобальный (IV-G) волчаночный нефрит), класс V (мембранный волчаночный нефрит) и класс VI (расширенный склерозирующий волчаночный нефрит). Термин "волчаночный нефрит" охватывает все эти классы.

[089] Термин "рассеянный склероз" ("MS") относится к хроническому заболеванию центральной нервной системы, которое характеризуется прогрессирующей деструкцией  
30 миелина и часто приводит к инвалидизации. "Демиелинизация" происходит при условии, что миелиновая оболочка воспаляется, повреждается и отделяется от нервного волокна. Существуют четыре признанные на международном уровне формы MS, а именно, первично-прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS), ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS), вторичный прогрессирующий рассеянный склероз (SPMS) и  
35 прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз (PRMS).

[090] "Первично-прогрессирующий рассеянный склероз" или "PPMS" характеризуют постепенным прогрессированием заболевания от его начала при полном отсутствии  
сопутствующих рецидивов и ремиссий. Могут существовать периоды выравнивания активности заболевания и могут быть хорошие и плохие дни или недели. PPMS  
40 отличается от RRMS и SPMS временем наступления, как правило, к концу четвертого десятка или в начале пятого, у мужчин развивается чаще, чем у женщин, а первичный очаг заболевания часто начинается в спинном мозге, а не в мозгу. PPMS часто мигрирует в мозг, но, с меньшей вероятностью повреждает участки мозга, чем RRMS или SPMS; например, люди с PPMS менее склонны к развитию когнитивных проблем. PPMS является  
45 подтипом MS, который, с наименьшей вероятностью, способен продемонстрировать воспалительные (помеченные гадолинием) поражения при сканировании МРТ. Основная прогрессивная форма заболевания наблюдается между 10 и 15% всех людей с рассеянным склерозом. PPMS может быть определен в соответствии с критериями в McDonald и

соавт. AnnNeurol 50: 121-7 (2001). Субъект с PPMS, который подвергается лечению в данном документе, как правило, является субъектом с вероятным или окончательным диагнозом PPMS.

[091] "Рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз" или "RRMS" характеризуется рецидивами (также известными как обострения), во время которых могут появиться новые симптомы, а старые появляются снова или усугубляются. Рецидивы сменяются периодами ремиссии, во время которых человек полностью или частично восстанавливается от дефектов, приобретенных в течение рецидива. Рецидивы могут длиться в течение нескольких дней, недель или месяцев, а восстановление может быть медленным и постепенным или почти мгновенным. Подавляющему большинству пациентов, имеющих MS, впервые диагностировали RRMS. Обычно это происходит, когда они находятся в возрасте от двадцати до тридцати, хотя известны случаи более ранней или поздней постановки диагноза. Этот подтип MS в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Во время рецидивов, миелин, защитная изолирующая оболочка вокруг нервных волокон (нейронов) в областях белого вещества центральной нервной системы (ЦНС), может быть поврежден в результате воспалительного ответа на собственную иммунную систему организма. Это вызывает широкий спектр неврологических симптомов, которые, в значительной степени, зависят от того, какие области ЦНС повреждены. Сразу после рецидива, воспалительная реакция стихает, а особый тип глиальных клеток в ЦНС (так называемые олигодендроциты) способствуют ремиелинизации - процессу, в котором миелиновая оболочка вокруг аксонов может быть восстановлена. Это именно та ремиелинизация, которая может быть ответственной за ремиссии. Примерно 50% пациентов с RRMS переходят к SPMS в течение 10 лет с момента начала заболевания. После 30 лет эта цифра возрастает до 90%. В любой момент времени, ремиттирующая форма заболевания насчитывает около 55% всех людей с MS.

[092] "Вторичный прогрессирующий рассеянный склероз" или "SPMS" характеризуется устойчивым прогрессированием клинических неврологических повреждений с или без сопутствующих рецидивов, незначительных ремиссий и плато. Люди, у которых развивается SPMS, могут иметь ранее пережитый период RRMS, который, возможно, продолжался от двух до сорока и более лет. Любые сопутствующие рецидивы и ремиссии, как правило, с течением времени сокращаются. С самого начала фазе вторичного прогрессирующего заболевания, недееспособность начинает развиваться гораздо быстрее, чем это было во время RRMS, хотя у отдельных индивидуумов прогресс все еще может быть довольно медленным. SPMS, как правило, связан с более низким уровнем образования воспалительного поражения, чем в случае RRMS, но совокупный показатель уровня заболеваемости продолжает прогрессировать. В любой момент времени на SPMS приходится около 30% всех людей с рассеянным склерозом.

[093] "Прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз" или "PRMS" характеризуется устойчивым прогрессированием клинических неврологических повреждений с сопутствующими рецидивами и ремиссиями. Сразу после рецидива наблюдается значительное восстановление, но между рецидивами наблюдается постепенное ухудшение симптомов. PRMS страдает около 5% всех людей с рассеянным склерозом. Некоторые неврологи считают, что PRMS представляет собой вариант PPMS.

[094] Термин "нарушение CD16+" означает заболевание, при котором CD16+ моноциты млекопитающего являются причиной, медируют или иным образом способствуют заболеваемости млекопитающего. Также содержатся заболевания, при

которых сокращение количества CD16+ моноцитов имеет благоприятный эффект на прогрессирование заболевания. Под этим термином существуют CD16+ воспалительные заболевания, инфекционные заболевания, иммунодефицитные заболевания, новообразования, и т.д. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16+

5 воспалительные заболевания содержат воспалительные заболевания, которые не реагируют на терапию метотрексатом. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16+ воспалительные заболевания содержат метотрексат-устойчивый ревматоидный артрит, метотрексат-устойчивый рассеянный склероз, метотрексат-устойчивую волчанку, метотрексат-устойчивое воспалительное заболевание кишечника, метотрексат-

10 устойчивую болезнь Крона, метотрексат-устойчивую астму и метотрексат-устойчивый псориаз. В некоторых вариантах реализации изобретения пациенты, имеющие метотрексат-устойчивые заболевания, такие как метотрексат-устойчивый ревматоидный артрит, называют субъектами с неполным ответом на метотрексат или субъектами с неадекватным ответом на метотрексат. В некоторых вариантах реализации изобретения

15 субъект с нарушением CD16+ представляет собой субъект с неадекватным ответом на метотрексат. В некоторых вариантах реализации изобретения пациентов, имеющих устойчивые к ингибитору TNF заболевания, такие как устойчивый к ингибитору TNF ревматоидный артрит, называют субъектами с неполным ответом на ингибитор TNF или субъектами с неадекватным ответом на ингибитор TNF. В некоторых вариантах

20 реализации изобретения субъект с нарушением CD16+ является субъектом с неадекватным ответом на ингибитор TNF.

[095] Примеры нарушений CD16+, которые могут быть вылечены по настоящему изобретению, содержат, в частности, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, ювенильный

25 идиопатический артрит (ЮИА) (в том числе системный ЮИА и полиартикулярное течение ЮИА), псориатический артрит, ревматическую полимиалгию, остеоартрит, приобретенную болезнь Стилла, спондилоартропатии, анкилозирующий спондилит, системный склероз (склеродермию), идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), синдром Шегрена, системный васкулит, саркоидоз,

30 аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммунную тромбоцитопению), увеит, тиреоидит (болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, ювенильный лимфоцитарный тиреоидит, атрофический тиреоидит, хронический тиреоидит), сахарный диабет, иммунно-

35 опосредованное заболевание почек (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), нефрит (например, пролиферативный нефрит мезангия), остеопороз, кахексию (в том числе раковую кахексию), опухоли, рак предстательной железы, хориоидальную неоваскуляризацию (например, возрастную макулярную дегенерацию, идиопатическую хориоидальную неоваскуляризацию, миопическую хориоидальную неоваскуляризацию,

40 идиопатическую хориоидальную неоваскуляризацию), воспалительное заболевание глаза (например, панувеит, передний увеит, промежуточный увеит, склерит, кератит, орбитальное воспаление, неврит зрительного нерва, сухость глаз, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию, послеоперационные воспаления), атрофию мышц, демиелинизирующие заболевания центральной и периферической

45 нервной системы, такие как рассеянный склероз, идиопатическую демиелинизирующую полинейропатию или синдром Гийена-Барре и хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, гепатобилиарные заболевания, такие как инфекционный гепатит (гепатит А, В, С, D, Е и другие негепатотропные вирусы),

аутоиммунный хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, гранулематозный гепатит и склерозирующий холангит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), в том числе неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, глютенчувствительную энтеропатию и болезнь Уиппла, панкреатит, трансплантацию островковых клеток (например, трансплантацию островковых клеток поджелудочной железы), аутоиммунное или опосредуемое иммунной системой заболевания кожи, в том числе буллезные заболевания кожи, эритему и контактный дерматит, псориаз, аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит, атопический дерматит, гиперчувствительность замедленного типа, пищевую гиперчувствительность и крапивницу, иммунологические заболевания легких, такие как эозинофильная пневмония, идиопатический легочный фиброз и аллергический пневмонит, связанный с трансплантацией заболевания, в том числе отторжение трансплантата и реакция трансплантат против хозяина, хроническое отторжение; фиброз, в том числе фиброз почек и печени, фиброз сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, гигантоклеточный артериит (GCA), артериит Такаэсу (TA), узелковый периартериит, сердечно-сосудистые заболевания, связанные с хроническим заболеванием почек, инфаркт миокарда, аритмию, вызванную тяжелой ишемией и застойную сердечную недостаточность, диабет, в том числе диабет типа II, облитерирующий бронхиолит с пневмосклерозом (BOOP), гемофагоцитарный синдром, синдром активации макрофагов, саркоидоз и периодонтит. Инфекционные заболевания, в том числе вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит А, В, С, D и E, герпес и т.д., бактериальные инфекции, грибковые инфекции, протозойные инфекции и паразитарные инфекции.

[096] Термин "субъект с неадекватным ответом на метотрексат" как используют в данном документе, относится к субъекту, который пережил или испытывает неадекватный ответ на лечение метотрексатом, например, ввиду токсичности и/или ненадлежащей эффективности в стандартных дозах. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом на метотрексат пережил или испытывает неадекватный ответ на метотрексат после получения стандартной дозы в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере шести недель или по меньшей мере двенадцати недель.

[097] Термин "субъект с неадекватным ответом на ингибитор TNF" как используют в данном документе, относится к субъекту, который пережил или испытывает неадекватный ответ на лечение ингибитором TNF, например, ввиду токсичности и/или ненадлежащей эффективности в стандартных дозах. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом на ингибитор TNF пережил или переживает неадекватный ответ на ингибитор TNF после получения стандартной дозы в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере шести недель или по меньшей мере двенадцати недель. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом на ингибитор TNF пережил или переживает неадекватную реакцию на ингибитор TNF, выбранный из инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пегола, голимумаба и этанерцепта. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор TNF представляет собой ингибитор TNF- $\alpha$ .

[098] Термин "существенно схожий" и "существенно не изменившийся" и его грамматические варианты, при использовании для обозначения уровня белка или типа клеток, таких как CD16- моноциты, обозначает достаточно высокую степень сходства между уровнями сравниваемых, например, как указано с помощью числовых значений,

например, если специалист в данной области техники будет считать разницу между уровнями слишком малой или вообще не биологической и/или статистической значимости.

5 [099] Термин "существенно сниженный" и "существенно уменьшенный" и его грамматические варианты, при использовании для обозначения уровня белка или типа клеток, таких как CD16+ моноцитов, обозначает достаточно высокую степень разности между уровнями сравниваемых, например, как указано с помощью числовых значений, например, если специалист в данной области техники будет считать разницу между уровнями не биологической и/или статистической значимости.

10 [0100] "Анти-[фактор] средство" или "ингибитор [фактора]", используемые в данном документе, относятся к средству, которое противодействует фактором активности, например, с помощью связывания с фактором или рецептором фактора (если таковые имеются) или специфическое ингибирование экспрессии фактора или рецептора фактора (если таковые имеются). Иллюстративные анти-[фактор] средства содержат, в частности, анти-[фактор] антитела, антитела анти-[фактор] рецептора, растворимые рецепторы 15 [фактора], которые связываются с фактором, небольшие молекулы, которые связываются с [фактором] или рецептором [фактора], антисмысловые олигонуклеотиды, которые комплементарны [фактору] или рецептору pre-mRNA или mRNA [фактора] и т.д. Неограничивающие иллюстративные факторы содержат TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, CD20, 20 CD19 и GM-CSF.

[0101] Средство "противодействует" активности фактора, если средство нейтрализует, блокирует, ингибирует, отменяет, уменьшает и/или мешает активности фактора, в том числе его связыванию с одним или несколькими рецепторами, если коэффициент является лигандом.

25 [0102] "Лечение," как используют в данном документе, соответствует как терапевтическому лечению, так и профилактическим или превентивным мерам, в котором объект существует для того, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) целевое патологическое состояние или нарушение. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "лечение" охватывает любое введение или применение 30 терапевтического средства в случае заболевания у млекопитающего, в том числе человека, и включает ингибирование, замедление заболевания или прогрессирование заболевания; частичное или полное облегчение заболевания, например, с помощью вызывания регрессии, восстановления или реконструкция потерянной, отсутствующей или неисправной функции; стимулирование неэффективного способа; или выведение 35 заболевания на плато для того, чтобы добиться снижения степени тяжести. Термин "лечение" также включает снижение степени тяжести любой фенотипической характеристики и/или уменьшение распространенности, степени или вероятности этой характеристики. Те, кто нуждается в лечении, включают тех, кто уже имеет нарушения, а также тех, кто склонен к нарушениям или тех, у кого должно быть предотвращено 40 нарушение.

[0103] "Хроническое" введение относится к введению средства в непрерывном режиме, в отличие от острого режима, с тем, чтобы сохранить первоначальный терапевтический эффект (активность) в течение продолжительного периода времени. "Прерывистое" 45 введение представляет собой лечение, которое является непоследовательно сделанным без перерыва, и скорее является циклическим по природе.

[0104] Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или нарушения у субъекта. В некоторых вариантах реализации

изобретения эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата. Терапевтически эффективное количество анти-CSF1R антитела по настоящему изобретению может изменяться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, и способность анти-CSF1R антитела вызывать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество содержит количество, в котором любые токсические или вредные эффекты анти-CSF1R антитела перевешиваются терапевтически полезными эффектами. В некоторых вариантах реализации изобретения "эффективное количество" экспрессии относится к количеству антитела, которое является эффективным для лечения нарушения CD16+. Если нарушение представляет собой РА, подобное эффективное количество может привести к одному или более из следующих последствий: ослабление признаков или симптомов РА (например, достижение ответа ACR20, ACR50 или ACR70 на 24-й неделе и/или 48-й неделе), снижение активности заболевания (например, Disease Activity Score, DAS28), замедление прогрессирования структурного повреждения суставов, улучшение физической функции и т.д.

[0105] "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата. Как правило, но не обязательно, так как профилактическую дозу используют у субъектов до или на ранней стадии болезни, профилактически эффективное количество будет меньше, чем терапевтически эффективное количество.

[0106] Введение "в комбинации с" одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами содержит одновременное (параллельное) и последовательное введение в любом порядке.

[0107] "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к нетоксичным твердым, полутвердым или жидким наполнителю, разбавителю, материалу для инкапсулирования, вспомогательному препарату или носителю, обычному в данной области техники для использования с терапевтическим средством, которые вместе составляют "фармацевтическую композицию" для введения субъекту. Фармацевтически приемлемый носитель нетоксичен для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях и совместим с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель является подходящим для используемого состава. Например, если терапевтическое средство должно быть введено перорально, носитель может представлять собой желатиновую капсулу. Если терапевтический агент должен быть введен подкожно, носитель, в идеале, не раздражает кожу и не вызывает реакции в месте инъекции. Анти-CSF1R антитела

[0108] Анти-CSF1R антитела содержат, в частности, гуманизированные антитела, химерные антитела, антитела мыши, антитела человека и антитела, содержащие CDR тяжелой цепи и/или легкой цепи, обсуждаемые в данном документе.

Иллюстративные гуманизированные антитела

[0109] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются гуманизированные антитела, которые связываются с CSF1R. Гуманизированные антитела могут быть использованы в качестве терапевтических молекул, поскольку гуманизированные антитела снижают или исключают иммунный ответ человека на антитела нечеловеческого происхождения (например, ответ антимышиного антитела человека (НАМА)), что может привести к иммунному ответу на терапевтическое средство с антителом и снизить эффективность терапевтического средства.

[0110] Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела содержат

от huAb1 до huAb16, описанные в данном документе. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела также содержат антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи антитела, выбранного от huAb1 до huAb16 и/или вариабельной области легкой цепи антитела, выбранного от huAb1 до huAb16.

5 Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела содержат антитела, содержащие вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 39-45 и/или вариабельную область легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 46-52.

Иллюстративные гуманизированные антитела, также содержат, в частности, гуманизированные антитела, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или  
10 CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311.

[0111] В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированные анти-CSF1R антитела содержат CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные анти-CSF1R антитела содержат антитела,  
15 содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и SEQ ID NO: 27, 28 и 29. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

20 [0112] Неограничивающие иллюстративные гуманизированные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи в таблице 1 (показаны SEQ ID NO, смотри Таблицу 8 для последовательностей). Каждая строка Таблицы 1 иллюстрирует CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи иллюстративного антитела.

25 **Таблица 1: CDR тяжелой цепи и легкой цепи**

Антитело	Тяжелая цепь			Легкая цепь		
	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID
0301	15	16	17	18	19	20
0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

35 Дополнительные иллюстративные гуманизированные антитела [0113] В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,  
40 по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и при этом антитело связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая  
45 на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, при этом антитело связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное

анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность  
вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по  
меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%,  
5 по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей  
мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-  
45; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая  
на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей  
мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по  
10 по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична  
последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; причем антитело  
связывается с CSF1R.

[0114] Как используют в данном документе, является ли специфический полипептид,  
например, на по меньшей мере 95% идентичным аминокислотной последовательности,  
может быть определено с помощью, например, компьютерной программы. При  
15 определении того, является ли специфическая последовательность, например, на 95%  
идентичной стандартной последовательности, процент идентичности рассчитывают  
по всей длине стандартной аминокислотной последовательности.

[0115] В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизованное анти-  
CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну из CDR, обсуждаемую в данном  
20 документе. Это означает, что в некоторых вариантах реализации изобретения  
гуманизованное анти-CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну CDR,  
выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR2 тяжелой  
цепи, описанной в данном документе, CDR3 тяжелой цепи, описанной в данном  
документе, CDR1 легкой цепи, описанной в данном документе, CDR2 легкой цепи,  
25 описанной в данном документе, и CDR3 легкой цепи, описанной в данном документе.  
Дополнительно, в некоторых вариантах реализации изобретения гуманизованное  
анти-CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну мутировавшую CDR на основе  
CDR, описанной в данном документе, причем мутировавшая CDR содержит 1, 2, 3 или  
4 аминокислотные замены относительно описанной в данном документе CDR. В  
30 некоторых вариантах реализации изобретения одна или более из аминокислотных замен  
являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области  
техники может выбрать одну или несколько подходящих консервативных  
аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, причем подходящие  
консервативные аминокислотные замены, не предсказанные для существенного  
35 изменения связывающих свойств антитела, содержащего мутировавшую CDR.

[0116] Иллюстративные гуманизованные анти-антитела CSF1R также содержат  
антитела, которые конкурируют за связывание с CSF1R с антителом, описанным в  
данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения  
предлагаются гуманизованное анти-CSF1R антитело, которое конкурирует за  
40 связывание с CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и двухвалентными  
(т.е. имеющие две тяжелые цепи и две легкие цепи) вариантами антитела этих Fab.

Иллюстративные константные области гуманизованного антитела

[0117] В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизованное антитело,  
описанное в данном документе, содержит одну или несколько константных областей  
45 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения константная область тяжелой  
цепи человека имеет изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах  
реализации изобретения константную область легкой цепи человека имеет изотип,  
выбранный из  $\kappa$  и  $\lambda$ . В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизованное

антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное антитело, описанное в данном документе, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения гуманизированное антитело, описанное в данном документе, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь к человека.

[0118] Выбор константной области тяжелой цепи может определить, будет ли антитело иметь эффекторную функцию *in vivo*. Подобная эффекторная функция, в некоторых вариантах реализации изобретения содержат антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) и может привести к гибели клетки, с которой связано антитело. В некоторых способах лечения, в том числе способах лечения некоторых видов рака, гибель клеток может быть желательной, например, при условии, что антитело связывается с клеткой, поддерживающей сохранение или рост опухоли. Иллюстративные клетки, которые могут поддерживать сохранение или рост опухоли, содержат, в частности, сами опухолевые клетки, клетки, которые помогают в рекрутинге сосудистой системы к опухоли, и клетки, которые обеспечивают лиганды, факторы роста или контррецепторы, которые поддерживают или стимулируют рост опухоли или выживание опухоли. В некоторых вариантах реализации изобретения при условии, что эффекторная функция является желательной, выбирают анти-CSF1R антитело, содержащее тяжелую цепь IgG1 человека или тяжелую цепь IgG3 человека.

[0119] В некоторых способах лечения, эффекторная функция не может быть желательной. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения может быть желательным, чтобы антитела, используемые для лечения волчанки и/или MS и/или РА и/или остеолита, не имели эффекторной функции. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела, разработанные для лечения рака, не могут быть пригодными для использования при лечении волчанки и/или MS и/или РА и/или остеолита. Соответственно, в некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело, которое не имеет важную эффекторную функцию, используют при лечении волчанки и/или MS и/или РА и/или остеолита. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело для лечения волчанки и/или MS и/или РА и/или остеолита содержит IgG4 человека или константную область тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах реализации изобретения константная область IgG4 содержит мутацию S241P.

[0120] Антитело могут быть гуманизированным любым способом. Неограничивающие иллюстративные способы гуманизации включают способы, описанные, например, в патентах США №№5530101; 5585089; 5693761; 5693762; 6180370; Jones и соавт., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann и соавт., Nature 332: 323-27 (1988); Verhoeyen и соавт., Science 239: 1534-36 (1988); и публикации патента США 2009/0136500.

[0121] Как отмечалось выше, гуманизированное антитело представляет собой антитело, в котором по меньшей мере одну аминокислоту в остовой области вариабельной области отличного от человека субъекта заменяют на аминокислоту из соответствующего месторасположения в остовой области человека. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере 10, по меньшей

мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот в остовных областях вариабельной области отличного от человека субъекта заменяют на аминокислоту в одном или нескольких соответствующих месторасположениях в одной или нескольких остовных областях человека.

5 [0122] В некоторых вариантах реализации изобретения некоторые из соответствующих аминокислот человека, используемые для замещения, являются аминокислотами из остовных областях различных генов иммуноглобулина человека. То есть в некоторых  
10 подобных вариантах реализации изобретения одна или несколько аминокислот отличного от человека субъекта, могут быть заменены соответствующими аминокислотами из остовой области человека первого антитела человека или кодируемую первым геном иммуноглобулина человека, одна или несколько аминокислот отличного от человека субъекта могут быть заменены соответствующими  
15 аминокислотами из каркасной области человека второго антитела человека или кодируемую вторым геном иммуноглобулина человека, одна или несколько аминокислот отличного от человека субъекта могут быть заменены соответствующей аминокислотой от каркасной области человека третьего антитела человека или кодируемой третьим геном иммуноглобулина человека и т.д. Дополнительно, в некоторых вариантах реализации изобретения все из соответствующих аминокислот человека используют для замены в одной каркасной области, например, FR2, не обязательно должны быть  
20 из того же остова человека. В некоторых вариантах реализации изобретения, однако, все из соответствующих аминокислот человека, используемых для замены, представляют собой аминокислоты из того же антитела человека или кодированные с помощью того же гена иммуноглобулина человека.

[0123] В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированные антитела  
25 получены с помощью замены одного или нескольких целых остовных областей с соответствующими остовными областями человека. В некоторых вариантах реализации изобретения каркасную область человека выбирают таким образом, что заменяют остовную область отличного от человека субъекта с самым высоким уровнем гомологии. В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное антитело, например,  
30 представляет собой привитое CDR антитело.

[0124] В некоторых вариантах реализации изобретения после CDR-прививки, одна или несколько аминокислот остова изменяют на соответствующую аминокислоту в остовой области мышцы. Осуществляют подобные "обратные мутации" в некоторых вариантах реализации изобретения, для того, чтобы сохранить одну или несколько  
35 остовных аминокислот мышцы, которые существуют для того, чтобы внести свой вклад в структуру одной или нескольких CDR и/или тех, которые могут быть вовлечены в контакты антигена и/или существуют для того, чтобы участвовать в общей структурной целостности антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения осуществляют десять или меньше, девять или меньше, восемь или меньше, семь или меньше, шесть  
40 или меньше, пять или меньше, четыре или меньше, три или меньше, две или меньше, одну или ноль обратных мутаций в остовных областях антитела после CDR прививки.

[0125] В некоторых вариантах реализации изобретения гуманизированное антитело также содержит константную область тяжелой цепи человека и/или константную область легкой цепи человека.

45 Иллюстративные химерные антитела

[0126] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область отличного

от человека субъекта и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения все переменные области анти-CSF1R антитела представляют собой переменные области отличного от человека субъекта и все константные области анти-CSF1R антитела представляют собой константные области человека. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или несколько переменных областей химерного антитела представляют собой переменные области мышцы. Константная область человека химерного антитела не обязательно должна быть одного и того же изотипа с константной областью отличного от человека субъекта, если таковые имеются, которую она заменяет. Обсуждаются химерные антитела, например, в патенте США 4816567; и Morrison и соавт. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-55 (1984).

[0127] Неограничивающие иллюстративные химерные антитела содержат химерные антитела, содержащие переменную область тяжелой и/или легкой цепи областей переменной антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311. Дополнительные неограничивающие иллюстративные химерные антитела содержат химерные антитела, содержащие тяжелую цепь CDR1, CDR2 и CDR3 и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311.

[0128] Неограничивающие иллюстративные химерные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие следующие пары переменных областей тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 9 и 10; SEQ ID NO: 11 и 12; и SEQ ID NO: 13 и 14.

[0129] Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, показанные выше в Таблице 1.

Дополнительные иллюстративные химерные антитела

[0130] В некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность переменного региона, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, причем антитело связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело содержит легкую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, при этом антитело связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45; и легкую цепь, содержащую последовательность переменной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; причем антитело связывается с CSF1R.

[0131] В некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну из CDR, обсуждаемых в данном документе. Это означает, что в некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR2 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR3 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR1 легкой цепи, описанной в данном документе, CDR2 легкой цепи, описанной в данном документе, и CDR3 легкой цепи, описанной в данном документе. Дополнительно, в некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело содержит по меньшей мере одну мутировавшую CDR на основе CDR, описанной в данном документе, причем мутировавшая CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены относительно описанной в данном документе CDR. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более из аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области техники может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, причем подходящие консервативные аминокислотные замены, не предсказанные для существенного изменения связывающих свойств антитела, содержащего мутировавшую CDR.

[0132] Иллюстративные химерные анти-антитела CSF1R также содержат химерные антитела, которые конкурируют за связывание с CSF1R с антителом, описанным в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения химерное анти-CSF1R антитело при условии, что конкурирует за связывание с CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и двухвалентных (т.е. имеющих две тяжелые цепи и две легкие цепи) версий антитела этих Fab.

Иллюстративные химерные константные области антитела

[0133] В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело, описанное в данном документе, содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах реализации изобретения константная область тяжелой цепи человека имеет изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах реализации изобретения константную область легкой цепи человека имеет изотип, выбранный из  $\kappa$  и  $\lambda$ . В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело, описанное в данном документе, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения химерное антитело, описанное в данном документе, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения химерное антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь  $\kappa$  человека.

[0134] Как было отмечено выше, является эффекторная функция желательной или нет, может зависеть от конкретного способа лечения с применением антитела. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения, если эффекторная функция является желательной, выбирают химерное анти-CSF1R антитело, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения при условии, что если эффекторная функция не является желательной, выбирают химерное анти-CSF1R антитело, содержащее IgG4 человека или константную область тяжелой цепи IgG2.

Иллюстративные антитела человека

[0135] Антитела человека могут быть получены любым подходящим способом.

Неограничивающие иллюстративные способы содержат получения антитела человека у трансгенных мышей, которые содержат локусы человеческого иммуноглобулина. Смотри, например, Jakobovits и соавт., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-55 (1993); Jakobovits и соавт., Nature 362: 255-8 (1993); Lonberg и соавт., Nature 368: 856-9 (1994); и патенты США №№5545807; 6713610; 6673986; 6162963; 5545807; 6300129; 6255458; 5877397; 5874299; и 5545806.

[0136] Неограничивающие иллюстративные способы также содержат получение антител человека с использованием библиотек фаговых отображений. Смотри, например, Hoogenboom и соавт., J. Mol. Biol. 227: 381-8 (1992); Marks и соавт., J. Mol. Biol. 222: 581-97 (1991); и публикации PCT № WO 99/10494.

[0137] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело человека связывается с полипептидом, который имеет последовательность SEQ ID NO: 1. Иллюстративные анти-CSF1R антитела человека также содержат антитела, которые конкурируют за связывание с CSF1R с антителом, описанным в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения предлагается гуманизованное анти-CSF1R антитело при условии, что конкурирует за связывание с CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и двухвалентные (т.е. имеющие две тяжелые цепи и две легкие цепи) версии антитела этих Fab.

[0138] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело человека содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах реализации изобретения константная область тяжелой цепи человека имеет изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах реализации изобретения константную область легкой цепи человека имеет изотип, выбранный из κ и λ. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело человека, описанное в данном документе, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело человека, описанное в данном документе, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения антитело человека, описанное в данном документе, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело человека, описанное в данном документе, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь κ человека.

[0139] В некоторых вариантах реализации изобретения, если эффекторная функция является желательной, выбирают анти-CSF1R антитело человека, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения если эффекторная функция не является желательной, выбирают анти-CSF1R антитело человека, содержащее IgG4 человека или константную область тяжелой цепи IgG2.

Дополнительные иллюстративные анти-CSF1R антитела

[0140] Иллюстративные анти-CSF1R антитела также содержат, в частности, мышинные, гуманизованные, человеческие, химерные и сконструированные антитела, которые содержат, например, одну или несколько последовательностей CDR, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело

содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, описанные в данном документе, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, описанные в данном документе.

[0141] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела также содержат антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи, которая содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45.

[0142] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит переменную область легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела также содержат антитела, содержащие переменную область легкой цепи антитела, выбранного из гуманизованных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие переменную область легкой цепи, которая содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

[0143] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела также содержат антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи антитела, выбранного из гуманизованных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие следующие пары переменных областей тяжелой и легкой цепи: SEQ ID NO: 9 и 10; SEQ ID NO: 11 и 12; и SEQ ID NO: 13 и 14; SEQ ID NO: 39 и 40; SEQ ID NO: 41 и 42; SEQ ID NO: 43 и 44; SEQ ID NO: 45 и 46; SEQ ID NO: 47 и 48; SEQ ID NO: 49 и 50; и SEQ ID NO: 51 и 52. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела также содержат антитела, содержащие следующие пары тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 33 и 34; SEQ ID NO: 35 и 36; и SEQ ID NO: 37 и 38.

[0144] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и SEQ ID NO: 27, 28 и 29.

[0145] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[0146] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311.

[0147] Неограничивающие иллюстративные анти-CSF1R антитела содержат антитела, содержащие указанные наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и

CDR3 легкой цепи, приведенные выше в Таблице 1.

Дополнительные иллюстративные антители

[0148] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители содержат тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, причем антители связываются с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители содержат легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, причем антители связываются с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители содержат тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; причем антители связываются с CSF1R.

[0149] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители содержат по меньшей мере одну из CDR, описанных в данном документе. Это означает, что в некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители содержат по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR2 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR3 тяжелой цепи, описанной в данном документе, CDR1 легкой цепи, описанной в данном документе, CDR2 легкой цепи, описанной в данном документе, и CDR3 легкой цепи, описанной в данном документе. Дополнительно, в некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители содержат по меньшей мере одну мутировавшую CDR на основе CDR, описанной в данном документе, причем мутировавшая CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены относительно описанной в данном документе CDR. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более из аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области техники может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, причем подходящие консервативные аминокислотные замены, не предсказанные для существенного изменения связывающих свойств антителя, содержащего мутировавшую CDR.

[0150] Иллюстративные анти-антитела CSF1R также содержат антители, которые конкурируют за связывание с CSF1R с антителом, описанным в данном документе. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антители при условии, что конкурирует за связывание с CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и двухвалентных (т.е. имеющих две тяжелые цепи и две легкие цепи) версий антителя этих Fab.

## Иллюстративные константные области антитела

[0151] В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, описанное в данном документе, содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах реализации изобретения константная область тяжелой цепи человека имеет изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах реализации изобретения константную область легкой цепи человека имеет изотип, выбранный из κ и λ. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, описанное в данном документе, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения антитело, описанное в данном документе, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, описанное в данном документе, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь κ человека.

[0152] Как было отмечено выше, является эффекторная функция желательной или нет, может зависеть от конкретного способа лечения с применением антитела. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения, если эффекторная функция является желательной, выбирают анти-CSF1R антитело, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения при условии, что эффекторная функция не является желательной, выбирают анти-CSF1R антитело, содержащее IgG4 человека или константную область тяжелой цепи IgG2.

## Иллюстративные переменные области тяжелой цепи анти-CSF1R

[0153] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются переменные области тяжелой цепи анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область тяжелой цепи анти-CSF1R антитела представляет собой переменную область мыши, переменную область человека или гуманизованную переменную область.

[0154] Переменная область тяжелой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR1, FR2, CDR2, FR3 и CDR3 тяжелой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область тяжелой цепи анти-CSF1R антитела дополнительно содержит FR1 и/или FR4 тяжелой цепи. Неограничивающие иллюстративные переменные области тяжелой цепи содержат, в частности, переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45.

[0155] В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область тяжелой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 15, 21 и 27.

[0156] В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область тяжелой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 16, 22 и 28.

[0157] В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область тяжелой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 17, 23 и 29.

[0158] Неограничивающие иллюстративные переменные области тяжелой цепи содержат, в частности, переменные области тяжелой цепи, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и SEQ ID NO: 27, 28 и 29.

[0159] В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность вариабельной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, причем тяжелая цепь, вместе с легкой цепью, способна образовывать антитело, которое связывается с CSF1R.

[0160] В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в данном документе. То есть в некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, обсуждаемой в данном документе, CDR2 тяжелой цепи обсуждаемой в данном документе, и CDR3 тяжелой цепи, обсуждаемой в данном документе. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь анти-CSF1R антитела содержит по меньшей мере одну мутировавшую CDR на основе CDR, обсуждаемой в данном документе, причем мутировавшая CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены по сравнению с CDR, обсуждаемой в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более из аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области техники может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, причем подходящие консервативные аминокислотные замены, не предсказанные для существенного изменения связывающих свойств тяжелой цепи, содержащей мутировавшую CDR.

[0161] В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи человека. В некоторых вариантах реализации изобретения константная область тяжелой цепи человека имеет изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах реализации изобретения константную область тяжелой цепи человека представляет собой константную область IgG. В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения константная область тяжелой цепи IgG4 человека содержит мутацию S241P.

[0162] В некоторых вариантах реализации изобретения, если эффекторная функция является желательной, тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG1 или IgG3 человека. В некоторых вариантах реализации изобретения, если эффекторная функция является желательной, тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные вариабельные области легкой цепи анти-CSF1R

[0163] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются вариабельные области легкой цепи анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения вариабельная область легкой цепи анти-CSF1R антитела представляет собой вариабельную область мыши, вариабельную область человека или гуманизованную вариабельную область.

[0164] Вариабельная область легкой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR1, FR2, CDR2, FR3 и CDR3 легкой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения вариабельная область легкой цепи анти-CSF1R антитела дополнительно содержит FR1 и/или FR4 легкой цепи. Неограничивающие иллюстративные вариабельные области

легкой цепи содержат переменные области легкой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

5 [0165] В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область легкой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 18, 24 и 30.

[0166] В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область легкой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19, 25 и 31.

10 [0167] В некоторых вариантах реализации изобретения переменная область легкой цепи анти-CSF1R антитела содержит CDR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 20, 26 и 32.

15 [0168] Неограничивающие иллюстративные переменные области легкой цепи содержат, в частности, переменные области легкой цепи, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[0169] В некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь анти-CSF1R антитела содержит последовательность переменной области, которая на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%,  
20 по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, причем тяжелая цепь, вместе с легкой цепью, способна образовывать антитело, которое связывается с CSF1R.

[0170] В некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь анти-CSF1R антитела содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в данном документе. То  
25 есть в некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь анти-CSF1R антитела содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 легкой цепи, обсуждаемой в данном документе, CDR2 легкой цепи, обсуждаемой в данном документе, и CDR3 легкой цепи, обсуждаемой в данном документе. Дополнительно, в некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь анти-CSF1R антитела содержит по меньшей мере  
30 одну мутировавшую CDR на основе CDR, обсуждаемой в данном документе, причем мутировавшая CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены по сравнению с CDR, обсуждаемой в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения одна или несколько аминокислотных замен являются консервативными аминокислотными заменами. Специалист в данной области техники может выбрать  
35 одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, причем подходящие консервативные аминокислотные замены не предсказаны для существенного изменения связывающих свойств легкой цепи, содержащей мутировавшую CDR.

[0171] В некоторых вариантах реализации изобретения легкая цепь содержит  
40 константную область легкой цепи человека. В некоторых вариантах реализации изобретения константную область легкой цепи человека выбирают из константной области легкой цепи к человека и  $\lambda$  человека.

Иллюстративные дополнительные молекулы, связывающие CSF1R

[0172] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются дополнительные  
45 молекулы, которые связываются с CSF1R. Подобные молекулы содержат, в частности, неканонические каркасы, такие как антикарины, аднектины, анкириновых повторы и т.д. Смотри, например, Hosse и соавт., Prot. Sci. 15:14 (2006); Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-AntibodyScaffolds," pp.467-499 in Handbook of Therapeutic Antibodies, Dubel, S., ed.,

Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007.

Иллюстративные свойства анти-CSF1R антител

[0173] В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, имеющее структуру, описанную выше, связывается с CSF1R с аффинностью связывания ( $K_D$ ) менее 1 нМ, блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R и ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцированное с помощью CSF1 и/или IL-34.

[0174] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело связывается с внеклеточным доменом CSF1R (CSF1R-ECD). В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело имеет аффинность связывания ( $K_D$ ) с CSF1R менее 1 нМ, менее 0,5 нМ, менее 0,1 нМ или менее 0,05 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело имеет  $K_D$  в пределах от 0,01 до 1 нМ, от 0,01 до 0,5 нМ, от 0,01 до 0,1 нМ, от 0,01 до 0,05 нМ или от 0,02 до 0,05 нМ.

[0175] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело блокирует связывание лиганда с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело блокирует связывание и CSF1, и IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, которое блокирует связывание лиганда, связывается с внеклеточным доменом CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело блокирует связывание лиганда с CSF1R, если он уменьшает количество детектируемого связывания лиганда с CSF1R по меньшей мере на 50%, с помощью анализа, описанного, например, в патенте США №8206715 B2, Примере 7, который содержится в данном документе в виде ссылки для любых целей. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело уменьшает количество детектируемого связывания лиганда с CSF1R на по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения антитело, как полагают, блокирует связывание лиганда на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, и т.д.

[0176] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело ингибирует CSF1-индуцированное фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело ингибирует IL-34-индуцированное фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело ингибирует и CSF1-индуцированное, и IL-34-индуцированное фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, как полагают, "ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R", если оно уменьшает количество обнаруживаемого лиганд-индуцированного фосфорилирования CSF1R на по меньшей мере 50%, с помощью анализа, описанного, например, в патенте США. №8206715 B2, Примера 6, который содержится в данном документе в виде ссылки для любых целей. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело уменьшает количество обнаруживаемого лиганд-индуцированного фосфорилирования CSF1R по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения антитело, как полагают, ингибирует лиганд-индуцированное фосфорилирование CSF1R на по меньшей мере по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, и т.д.

[0177] В некоторых вариантах реализации изобретения антитело ингибирует пролиферацию моноцитов и/или ответов на выживаемость в присутствии CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, как полагают, "ингибирует пролиферацию моноцитов и/или ответов на выживаемость", если он уменьшает количество пролиферации моноцитов и/или ответов на выживаемость в присутствии CSF1 и/или IL-34 на по меньшей мере 50%, с помощью анализа, описанного, например, в патенте США №8206715 В2, Примере 10, который содержится в данном документе в виде ссылки для любых целей. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело уменьшает количество пролиферации моноцитов и/или ответов на выживаемость в присутствии CSF1 и/или IL-34 на по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения антитело ингибирует пролиферацию моноцитов и/или ответов на выживаемость на по меньшей мере по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, и т.д. Иллюстративные конъюгаты антитела

[0178] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело конъюгируют с меткой и/или цитотоксическим средством. Как используют в данном документе, метка представляет собой фрагмент, который облегчает обнаружение антитела и/или облегчает обнаружение молекулы, с которой связывается антитело. Неограничивающие иллюстративные метки содержат, в частности, радиоизотопы, флуоресцентные группы, ферментативные группы, хемилюминесцентные группы, биотин, эпитопные метки, связывающие металл метки, и т.д. Специалист в данной области техники может выбрать соответствующую метку в соответствии с предполагаемым применением.

[0179] Как используют в данном документе, цитотоксическое средство представляет собой фрагмент, который уменьшает пролиферативную способность одной или нескольких клеток. Клетка имеет уменьшенную пролиферативную способность, при условии, что клетка становится менее способной к пролиферации, например, ввиду того, что клетка подвергается апоптозу или иным образом умирает, клетка не может пройти через клеточный цикл и/или не способна делиться, дифференцировать клетку и т.д. Неограничивающие иллюстративные цитотоксические средства содержат, в частности, радиоизотопы, токсины и химиотерапевтические средства. Специалист в данной области техники может выбрать подходящее цитотоксическое средство в соответствии с предполагаемым применением.

[0180] В некоторых вариантах реализации изобретения метку и/или цитотоксическое средство конъюгируют с антителом с помощью химических способов *in vitro*. Неограниченные иллюстративные химические способы сопряжения известны в данном уровне техники и содержат приборы, способы и/или реагенты, коммерчески доступные от, например, ThermoScientificLifeScienceResearchProduces (ранее Pierce; Rockford, IL), Prozyme (Hayward, CA), SACRI AntibodyServices (Calgary, Canada), AbDSerotec (Raleigh, NC) и т.д. В некоторых вариантах реализации изобретения при условии, что метка и/или цитотоксическое средство представляют собой полипептид, метка и/или цитотоксическое средство могут быть экспрессированы в тот же вектор экспрессии с по меньшей мере одной цепочкой антитела для получения полипептида, содержащего метку, и/или цитотоксическое средство, слитое с цепочкой антитела. Специалист в данной области техники может выбрать соответствующий способ конъюгации метки и/или цитотоксического средства с антителом в соответствии с предполагаемым применением. Иллюстративные лидерные последовательности

[0181] Для того, чтобы отдельные секретируемые белки экспрессировались и

секретировались в больших количествах, может быть желательной лидерная последовательность гетерологичного белка. В некоторых вариантах реализации изобретения лидерную последовательность выбирают из SEQ ID NO: 3 и 4, которые являются лидерными последовательностями легкой цепи и тяжелой цепи, соответственно.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения применение гетерологичных лидерных последовательностей может быть выгодным для того, чтобы в результате этого зрелый полипептид мог оставаться неизменным, тогда как лидерную последовательность удаляют в ER во время процесса секреции. Добавление гетерологичной лидерной последовательности может потребоваться для того, чтобы экспрессировать и

10 секретировать некоторые белки.

[0182] Отдельные иллюстративные последовательности лидерных последовательностей описаны, например, в онлайн базе данных лидерных последовательностей, поддерживаемой Department of Biochemistry, National University of Singapore. Смотри Choo и соавт., BMC Bioinformatics, 6: 249 (2005); и

15 публикацию PCT № WO 2006/081430.

Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие анти-CSF1R антитела

[0183] Предлагаются молекулы нуклеиновых кислот, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют одну или несколько цепей анти-CSF1R антител. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит

20 полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь или легкую цепь анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит как полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, так и полинуклеотид, который кодирует легкую цепь, анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения первая молекула нуклеиновой кислоты содержит первый

25 полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, а вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит второй полинуклеотид, который кодирует легкую цепь.

[0184] В некоторых подобных вариантах реализации изобретения тяжелую цепь и легкую цепь экспрессируют из одной молекулы нуклеиновой кислоты или из двух отдельных молекул нуклеиновых кислот, в виде двух отдельных полипептидов. В

30 некоторых вариантах реализации изобретения например, если антитело представляет собой scFv, один полинуклеотид кодирует один полипептид, содержащий как тяжелую цепь, так и легкую цепь, связанные между собой.

[0185] В некоторых вариантах реализации изобретения полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь или легкую цепь анти-CSF1R антитела, содержит нуклеотидную

35 последовательность, которая кодирует лидерную последовательность, которая, при трансляции, находится на N-конце тяжелой или легкой цепи. Как обсуждалось выше, лидерная последовательность может быть нативной лидерной последовательностью тяжелой или легкой цепи или может быть отличной гетерологичной лидерной последовательностью.

[0186] Молекулы нуклеиновой кислоты могут быть сконструированы с использованием способов рекомбинантных DNA, общепринятых в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула нуклеиновой кислоты представляет собой вектор экспрессии, который подходит для экспрессии в выбранной

40 клетке-хозяине.

Экспрессия и получение анти-CSF1R антитела Векторы

[0187] Предлагаются векторы, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют анти-CSF1R тяжелые цепи и/или анти-CSF1R легкие цепи. Также предлагаются векторы, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют анти-CSF1R тяжелые цепи и/или анти-

CSF1R легкие цепи. Подобные векторы содержат, в частности, векторы DNA, фаговые векторы, вирусные векторы, ретровирусные векторы и т.д. В некоторых вариантах реализации изобретения вектор содержит первый полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, и вторую полинуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь. В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелую цепь и легкую цепь экспрессируют из вектора в виде двух отдельных полипептидов. В некоторых вариантах реализации изобретения тяжелую цепь и легкую цепь экспрессируют в качестве части одного полипептида, такого как, например, если антитело представляет собой scFv.

[0188] В некоторых вариантах реализации изобретения первый вектор содержит полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, а второй вектор содержит полинуклеотид, который кодирует легкую цепь. В некоторых вариантах реализации изобретения первый вектор и второй вектор трансфицируют в клетки-хозяева в одинаковых количествах (например, одинаковые молярные количества или одинаковые массовые количества). В некоторых вариантах реализации изобретения в клетки-хозяева трансфицируют первый вектор и второй вектор в молярном или массовом соотношении между 5:1 и 1:5. В некоторых вариантах реализации изобретения используют массовое отношение между 1:1 и 1:5 в случае вектора, кодирующего тяжелую цепь и вектора, кодирующего легкую цепь. В некоторых вариантах реализации изобретения используют массовое отношение 1:2 в случае вектора, кодирующего тяжелую цепь и вектора, кодирующего легкую цепь.

[0189] В некоторых вариантах реализации изобретения выбирают вектор, который оптимизирован для экспрессии полипептидов в CHO или CHO-производных клетках или в клетках NSO. Многие подобные векторы описывают, например, в RunningDeer и соавт., *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004).

[0190] В некоторых вариантах реализации изобретения вектор выбирают для *in vivo* экспрессии анти-CSF1R тяжелых цепей и/или анти-CSF1R легких цепей у животных, в том числе человека. В некоторых подобных вариантах реализации изобретения экспрессия полипептида находится под контролем промотора, который функционирует ткани-специфическим образом. Например, печень-специфические промоторы описаны, например, в публикации РСТ № WO 2006/076288. Клетки-хозяева

[0191] В различных вариантах реализации изобретения анти-CSF1R тяжелые цепи и/или анти-CSF1R легкие цепи могут быть экспрессированы в прокариотических клетках, таких как бактериальные клетки; или в эукариотических клетках, таких как клетки грибов (например, дрожжей), растительные клетки, клетки насекомого и клетки млекопитающего. Подобная экспрессия может быть осуществлена, например, в соответствии со способами, известными в данной области техники. Иллюстративные эукариотические клетки, которые могут быть использованы для экспрессии полипептидов, содержат, в частности, клетки COS, в том числе клетки COS 7; клетки 293, в том числе клетки 293-6E; клетки CHO, в том числе клетки CHO-S и DG44; клетки PER.C6® (Crucell); и клетки NSO. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R тяжелые цепи и/или анти-CSF1R легкие цепи могут быть экспрессированы в дрожжах. Смотри, например, публикацию патента США №2006/0270045 A1. В некоторых вариантах реализации изобретения специфическую эукариотическую клетку-хозяина выбирают на основе ее способности осуществлять желаемые посттрансляционные модификации с анти-CSF1R тяжелыми цепями и/или анти-CSF1R легкими цепями. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения клетки CHO получают полипептиды, которые имеют более высокий уровень сиаилирования того же

полипептида, полученного в клетках 293.

[0192] Введение одного или нескольких нуклеиновых кислот в нужную клетку-хозяина может быть осуществлено любым способом, в частности, трансфекцией фосфатом кальция, опосредованной DEAE-декстраном трансфекцией, катионной липид-опосредованной трансфекцией, электропорацией, трансдукцией, инфекцией и т.д. Неограничивающие иллюстративные способы описаны, например, в Sambrook и соавт., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3<sup>rd</sup> ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Нуклеиновые кислоты могут быть временно или стабильно трансфицированными в желаемые клетки-хозяева, в соответствии с любым подходящим способом.

[0193] В некоторых вариантах реализации изобретения один или несколько полипептидов могут быть получены *in vivo* у животного, которое было рекомбинировано или трансфицировано одной или несколькими молекулами нуклеиновой кислоты, кодирующими полипептиды, в соответствии с любым подходящим способом.

Очистка анти-CSF1R антител

[0194] Анти-CSF1R антитела могут быть очищены любым подходящим способом. Такие способы содержат, в частности, использование аффинных матриц или хроматографии с гидрофобным взаимодействием. Подходящие аффинные лиганды содержат ECDCSF1R и лиганды, которые связывают константные области антитела. Например, белок А, белок G, белок A/G или колонка с иммобилизованными антителами могут быть использованы для связывания константной области и очистки анти-антитело CSF1R. Гидрофобная интерактивная хроматография, например, бутиловая или фенильная колонка, могут также быть подходящими для очистки отдельных полипептидов. В данной области техники известны многие способы очистки полипептидов.

Бесклеточное получение анти-CSF1R антител

[0195] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитело получают в бесклеточной системе. Неограничивающие иллюстративные бесклеточные системы описывают, например, в Sitaraman и соавт., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo и соавт., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003).

Способы определения факторов

[0196] Настоящее изобретение относится к способам снижения уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет повышенный уровень одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, перед обработкой антителами, описанными в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень фактора определяют с помощью определения уровня белка. Неограничивающие иллюстративные аминокислотные последовательности IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-9 и MMP-2 человека проиллюстрированы в SEQ ID NO: 96-108, соответственно. Любые нативные формы этих белков, в том числе встречающиеся в природе варианты, такие как варианты, содержащие замены и/или делеции (например, укорочения), варианты, содержащие посттрансляционные модификации, варианты сплайсинга и аллельные варианты, которые предполагают определенным образом.

[0197] В некоторых вариантах реализации изобретения уровень фактора определяют с помощью определения уровня mRNA. В данной области техники известны

иллюстративные нуклеотидные последовательности IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9 mRNA человека (или ее комплемента, cDNA). В некоторых случаях, уровень mRNA может коррелировать с уровнем кодируемого белка, таким образом, что определение уровня mRNA может  
 5 быть использовано для определения, является ли уровень белка, например, повышенным перед обработкой, или был уменьшен после лечения. В некоторых вариантах реализации изобретения определяют уровень белка. Следует отметить, однако, что это не является необходимым для определения уровня фактора(ов) до или после лечения антителом для того, чтобы выполнять описанные в данном документе способы. Можно  
 10 предположить, в некоторых случаях, что конкретное патологическое состояние содержит повышенный уровень одного или более из указанных факторов и, следовательно, о том, что субъекту с указанным патологическим состоянием, было бы полезно лечение, которое снижает один или более из перечисленных факторов. Таким образом, если явно не указано, определение уровня одного или нескольких факторов, до или после  
 15 обработки, для того, чтобы осуществлять заявленные способы, не требуется.

[0198] Рассматривают любой способ определения уровня белка в образце. Специалист в данной области техники может выбрать соответствующий способ в зависимости от типа анализируемого образца и идентичности и количества белков, которые определяют. Неограничивающие примеры подобных способов включают иммуногистохимию,  
 20 ELISA, вестерн-блоттинг, определение множественных исследуемых веществ (с использованием, например, технология Luminex®), масс-спектрометрию и т.д.

[0199] Кроме того, рассматривают любой способ определения уровня mRNA в образце. Специалисту в данной области техники может выбрать подходящий способ в зависимости от типа анализируемого образца и идентичности и количества mRNA,  
 25 которую определяют. Неограничивающие примеры подобных способов включают RT-PCR, количественную RT-PCR и способы на основе микрочипов и т.д.

[0200] Рассматривают любой способ определения уровней CD16+ и/или CD16- моноцитов. Специалист в данной области техники может выбрать соответствующий способ в зависимости от типа анализируемого образца. Неограничивающие примеры  
 30 способов определения уровня CD16+ и/или CD16- моноцитов включают способы, предлагаемые в виде коммерческих наборов, таких, как CD16+ MonocytelIsolationKit (MiltenylBiotec, BergischGladbach, Germany). Терапевтические композиции и способы

Способы лечения заболеваний с помощью анти-CSF1R антител

[0201] Предлагаются способы снижения у субъекта уровня по меньшей мере одного,  
 35 по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, включающие введение эффективного количества антитела, которое связывается с  
 40 CSF1R и блокирует CSF1 и связывание лиганда IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10.

[0202] Аминокислотные последовательности иллюстративных зрелых IL-6, IL-1 $\beta$ ,  
 45 IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-9 и MMP-2 человека приведены в Таблице 9 (Таблица последовательностей; SEQ ID NO: 96-108, соответственно). Также могут существовать дополнительные нативные зрелые последовательности. В некоторых вариантах реализации изобретения нативные зрелые

последовательности имеют от 1 до 10 или более аминокислот, удаленных с amino-конца зрелых последовательностей, приведенных в Таблице 9. В некоторых вариантах реализации изобретения нативные зрелые последовательности имеют одну или несколько аминокислотных присоединений, делеций и/или замен по отношению к зрелым последовательностям, приведенным в Таблице 9. В данный документ могут быть включены все нативные зрелые формы каждого фактора.

[0203] Предлагаются способы лечения патологических состояний, связанных с повышенными у субъекта уровнями одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, включающие введение антител, которые связываются с CSF1R и блокируют связывание лиганда CSF1 и IL-34. Примеры патологических состояний, которые связаны с повышенным уровнем одного или более из этих факторов, содержат, в частности, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кастлемана, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, системную красную волчанку и воспалительное заболевание кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34 выбирают из huAb1-huAb16, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело представляет собой huAb1.

[0204] В некоторых вариантах реализации изобретения способ снижения уровня IL-6 у субъекта, включающий введение субъекту антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. Снижение уровня IL-6 является имеющим практическую значимость в некоторых вариантах реализации изобретения при лечении патологического состояния, связанного с повышенным IL-6, такого как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит и заболевание Кастлемана. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ снижения уровня TNF- $\alpha$  у субъекта, включающий введение субъекту антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. Снижение уровня TNF- $\alpha$  является имеющим практическую значимость в некоторых вариантах реализации изобретения при лечении патологического состояния, связанного с повышенным TNF- $\alpha$ , такого как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. В некоторых вариантах реализации изобретения способ снижения уровня IL-1 $\beta$  у субъекта включает введение субъекту антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. Снижение уровня IL-1 $\beta$  является имеющим практическую значимость в некоторых вариантах реализации изобретения при лечении патологического состояния, связанного с повышенным IL-1 $\beta$ , такого как ревматоидный артрит и ювенильный идиопатический артрит. В любом из вариантов реализации изобретения в данном документе, антитело, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, может быть выбрано из huAb1-huAb16, описанных в данном документе. В любом из вариантов реализации изобретения в данном документе, антитело может представлять собой huAb1.

[0205] В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6 и IL-1 $\beta$ . В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6 и TNF- $\alpha$ . В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение IL-6 и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-1 $\beta$  и CXCL10. В некоторых вариантах

реализации изобретения способ включает снижение уровня TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6, IL-1 $\beta$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6, TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10.

[0206] Предлагаются способы лечения воспалительного состояния, включающие введение субъекту с воспалительным процессом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения воспалительного процесса включает снижение у субъекта, имеющего воспалительный процесс, уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, в том числе введение антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, выбирают из huAb1-huAb16, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело представляет собой huAb1. Неограничивающие иллюстративные воспалительные состояния содержат ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кастлмана, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, воспалительный артрит и нарушения CD16+.

[0207] Предлагаются способы лечения воспалительного артрита, включающие введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения воспалительного артрита включает снижение у субъекта, имеющего воспалительный артрит, уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, в том числе введение антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или четырех факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и CXCL10. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, выбирают из huAb1-huAb16, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело представляет собой huAb1.

[0208] В некоторых вариантах реализации изобретения, в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, уменьшает воспаление, уменьшает образование паннуса, уменьшает повреждение хряща, уменьшает резорбцию костной ткани, снижает количество макрофагов в суставах, уменьшает образование аутоантител и/или уменьшает остеопороз.

[0209] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, уменьшает воспаление. Уменьшение воспаления в некоторых вариантах реализации изобретения содержит восстановление скорости оседания эритроцитов и/или снижение уровня С-реактивного белка в крови. Если у субъекта наблюдается воспаление, скорость оседания эритроцитов увеличивается, возможно, в связи с повышением уровня фибриногена в крови. Скорость оседания эритроцитов может быть определена с помощью любого способа в данной области техники, включая, в частности, расчет скорости с помощью измерения изменения высоты антикоагулированных эритроцитов в течение одного часа в трубке Вестергрена. Смотри также Procedures for the Erythrocyte Sedimentation Rate Test; Approved Standard-Fifth Edition. CLSI document H02-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. Уровни С-реактивного белка в крови могут быть определены с помощью любых способов в данной области, в частности, с использованием набора для анализа RAPITEX® CRP (Siemens).

[0210] Ослабление воспаления в некоторых вариантах реализации изобретения содержит уменьшение периферических отеков, которые представляют собой отек тканей за счет накопления жидкости. Периферические отеки могут возникнуть в некоторых случаях, в лодыжках, стопах, ногах и/или лодыжках субъекта с ревматоидным артритом. Ослабление воспаления в некоторых вариантах реализации изобретения содержит уменьшение инфильтрации воспалительных клеток в синовиальной оболочке одного или нескольких пораженных суставов. Синовиальная жидкость может быть собрана в некоторых вариантах реализации изобретения с помощью артроцентеза.

[0211] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, подавляет образование паннуса. Подавление образования паннуса в некоторых вариантах реализации изобретения включает подавление инфильтрации паннуса в хрящ и/или субхондриальную кость и/или подавление разрушения твердых тканей в результате инфильтрации паннуса. Образование паннуса может быть измерено любым способом в данной области, в частности, путем визуализации одного или нескольких пораженных суставов. Неограниченные иллюстративные способы визуализации для обнаружения образования паннуса включают магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), артроскопию, ультразвуковое исследование, дуплексное ультразвуковое исследование и визуализацию с помощью энергетической доплерографии. В некоторых вариантах реализации изобретения прогрессирование образования паннуса замедляется после введения антитела и/или в течение определенного интервала времени, в течение которого субъект проходит лечение с антителом. Лечение может быть с однократным введением препарата или с многократным введением препарата.

[0212] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с

CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и EL-34, например, huAb1-huAb16, уменьшает повреждение хряща. Уменьшение повреждения хряща в некоторых вариантах реализации изобретения содержит снижение потери хондроцитов, уменьшение разрушение коллагена и/или уменьшение потери хряща. Повреждение хряща может быть измерено любым способом в данной области, в частности, визуализацией одного или нескольких пораженных суставов. Неограниченные иллюстративные способы визуализации для обнаружения повреждения хряща включают МРТ, КТ сканирование, артроскопию и рентгенологическое исследование. В некоторых вариантах реализации изобретения прогрессирование повреждения хряща замедляется после введения антитела и/или в течение определенного интервала времени, в течение которого субъект проходит лечение антителом. Лечение может быть с однократным введением препарата или с многократным введением препарата.

[0213] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, уменьшает резорбцию костной ткани. Уменьшение резорбции костной ткани в некоторых вариантах реализации изобретения содержит сокращение количества остеокластов в суставах, вызванное ревматоидным артритом.

[0214] В некоторых вариантах реализации изобретения резорбция костной ткани может быть измерена с помощью определения уровня TRAP5b в сыворотке или плазме субъекта, в котором повышенный уровень TRAP5b указывает на повышенную резорбцию костной ткани у субъекта. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения сниженный уровень TRAP5b указывает на снижение резорбции костной ткани. Уровни TRAP5b могут быть определены, в некоторых случаях, до и после лечения антителом, которое связывается с CSF1R, и/или могут определяться периодически в течение курса лечения, для того, чтобы контролировать эффективность лечения в уменьшении остеопороза. Уровни TRAP5b могут быть определены с использованием любого способа в данной области техники, в частности, ELISA (в том числе FAICEA, или ферментативный анализ с захватом поглощаемых фрагментов; смотри, например, анализ Quidel® TRAP5b, TECO medicalGroup, Sissach, Switzerland).

[0215] В некоторых вариантах реализации изобретения резорбция кости может быть измерена с помощью определения уровня N-концевого телопептида (NTx) в моче субъекта, причем повышенный уровень NTx указывает на повышенную резорбцию костной ткани у субъекта. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения сниженный уровень NTx указывает на снижение резорбции костной ткани. Уровни NTx могут быть определены, в некоторых случаях, до и после лечения антителом, которое связывается с CSF1R, и/или могут определяться периодически в течение курса лечения, для того, чтобы контролировать эффективность лечения в уменьшении остеопороза. Уровни NTx могут быть определены с помощью любого способа в данной области техники, в частности, ELISA. Неограниченные иллюстративные анализы для определения уровней NTx содержат Osteomark® NTxUrineELISA (Alerelnc, Waltham, MA) и различные анализы, предоставляемые лабораториями, такими как QuestDiagnostics, MayoMedicalLaboratories, и т.д.

[0216] В некоторых вариантах реализации изобретения резорбция костной ткани может быть измерена с помощью определения уровня C-концевого телопептида (CTx) в сыворотке субъекта, причем повышенный уровень CTx указывает на повышенную

резорбцию костной ткани у субъекта. Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения сниженный уровень СТх указывает на снижение резорбции костной ткани. Уровни СТх могут быть определены, в некоторых случаях, до и после лечения антителом, которое связывается с CSF1R, и/или могут определяться периодически в течение курса лечения, для того, чтобы контролировать эффективность лечения в уменьшении остеопороза. Уровни СТх могут быть определены с помощью любого способа в данной области техники, в том числе ELISA. Неограниченные иллюстративные анализы для определения уровней СТх содержат SerumCrossLaps® (СТх-1) ELISA (ImmunodiagnosticSystems, Inc., Scottsdale, AZ), и различные анализы, предоставляемые лабораториями, такими как QuestDiagnostics, MayoMedicalLaboratories, и т.д.

[0217] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, уменьшает остеопороз. Потеря костной массы может быть определена с использованием любого способа в данной области техники, в частности, рентгенографией, МРТ, КТ, костной денситометрией, одно- и двухфотонной абсорбциометрией (SPA, DPA), одно- и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (SXA, DXA), ультразвуковым исследованием, сцинтиграфией и с помощью измерения уровней сывороточных маркеров формирования и резорбции кости. Неограничивающие иллюстративные сывороточные маркеры образования костной ткани и резорбции костной ткани приведены в Таблице 2.

**Таблица 2: Сывороточные маркеры образования и резорбции костной ткани**

Маркеры образования	Маркеры резорбции
Остеокальцин (OC) в сыворотке	Гидроксипролин (Hур) в сыворотке и моче
Общая щелочная фосфатаза (ALP) в сыворотке	Общий пиридинолин (Pур) в моче
Костеспецифическая щелочная фосфатаза (BSAP, BALP или B-ALP) в сыворотке	Общий дезоксипиридинолин (dPур) в моче
Карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) в сыворотке	Свободный пиридинолин (f-Pур, также известный как Pурilinks® (MetraBiosystems) в моче
N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP) в сыворотке	Свободный дезоксипиридинолин (f-dPур, также известный как Pурilinks-D®) в моче
Сиалопроtein кости	Коллагеновый сшитый N-телопептид типа I (NTх, также упоминается как Osteomark) в сыворотке и моче
	Коллагеновый сшитый C-концевой телопептид типа I (СТх, также упоминается как CrossLaps®) в сыворотке и моче
	Карбокситерминальный телопептид коллагена типа I (ITCP) в сыворотке
	Устойчивая к тартрату кислая фосфатаза (TRAP или TRACP)

[0218] В некоторых вариантах реализации изобретения прогрессирование остеопороза замедляется после введения антитела и/или в течение определенного интервала времени, в течение которого субъект проходит лечение антителом. Лечение может быть с однократным введением препарата или с многократным введением препарата.

[0219] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, уменьшает уровни аутоантител. Уровни аутоантител могут быть определены любым способом в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения уровни аутоантител определяют с помощью уровня ревматоидного фактора (РФ) и/или анти-цитруллинированных белковых антител (АСРА) и/или анти-ядерных антител (ANA).

[0220] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, существенно уменьшает количество моноцитов клеток, таких как макрофаги и/или CD16+ моноциты, в суставах (в том числе синовиальной жидкости), пораженных воспалительным артритом.

[0221] В некоторых вариантах реализации изобретения в дополнение к снижению уровня одного или нескольких факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, введение субъекту с воспалительным артритом эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например, huAb1-huAb16, снижает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект аутоиммунное заболевание выбирают из ревматоидного артрита и SLE (волчанки). В некоторых вариантах реализации изобретения с последующим введением эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, количество CD16- моноцитов существенно не изменяется. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16+ моноциты снижаются в большей степени, нежели снижаются CD16- моноциты, если субъекту вводят антитело, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16+ моноциты снижаются на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16- моноциты снижаются на менее 30%, менее 20% или менее 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16+ моноциты представляют собой CD16+ моноциты периферической крови. В некоторых вариантах реализации изобретения CD16- моноциты представляют собой CD16- моноциты периферической крови.

[0222] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения нарушения CD16+, включающие введение субъекту с нарушением CD16+ эффективного количества антитела, которое связывается с CSF1R и блокирует связывание лиганда CSF1 и IL-34, например huAb1-huAb16, причем антитело снижает уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. Неограничивающие иллюстративные нарушения CD16+ содержат ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, заболевание Кастлемана,

псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, системная красная волчанка и воспалительное заболевание кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с нарушением CD16+ имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов, по сравнению с уровнем CD16+ моноцитов здорового человека или группы здоровых людей. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с нарушением CD16+ имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов по сравнению с уровнем CD16+ моноцитов у субъекта перед развитием нарушения CD16+ (например, в некоторых вариантах реализации изобретения существенно перед развитием каких-либо симптомов нарушения CD16+, тогда как субъект будет, в ретроспективе, рассматриваться как "здоровый" на данный момент).

[0223] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы идентификации субъектов, которые могут извлечь пользу из антитела, связывающего CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R (например, huAb1-huAb16). В некоторых подобных вариантах реализации изобретения способ включает определение у субъекта уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения повышенный уровень по меньшей мере одного из факторов у субъекта указывает на то, что субъект может извлечь выгоду из антитела, которое связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов.

[0224] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы прогнозирования отклика у субъекта, страдающего от воспалительного состояния, на антитело, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R (например, huAb1-huAb16). В некоторых подобных вариантах реализации изобретения, способ включает определение у субъекта уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9. В некоторых вариантах реализации изобретения повышенный уровень по меньшей мере одного из факторов у субъекта указывает на то, что субъект, скорее всего, отвечает на антитело, которое связывается с CSF1R. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов.

[0225] Многие пациенты имеют неадекватный ответ на метотрексат, отдельно или в комбинации с ингибитором TNF. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, субъект имеет патологическое состояние, которое является устойчивым к метотрексату (например, субъект представляет собой субъект с неадекватным ответом на метотрексат). Субъект с патологическим состоянием, которое является устойчивым к метотрексату, например, субъект, который представляет собой субъект с неадекватным ответом на метотрексат, возможно, ранее ответил на

метотрексат, но, возможно, стал устойчивым к метотрексату или субъект никогда не отвечал на метотрексат. Устойчивость к метотрексату означает, что аспекты патологического состояния, для которых ожидается улучшение после стандартной дозы метотрексата, не улучшаются и/или улучшение происходит только если вводят дозу метотрексата больше, чем стандартная доза. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом на метотрексат пережил или испытывает неадекватный ответ на метотрексат после получения стандартной дозы в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере шести недель или по меньшей мере двенадцати недель.

"Стандартную" дозу определяет профессиональный врач и она может зависеть от возраста, веса субъекта, истории болезни, тяжести заболевания, частоты дозирования и т.д.

[0226] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в данном документе, субъект является субъектом с неадекватным ответом на ингибитор TNF. Субъектом, который представляет собой субъект с неадекватным ответом на ингибитор TNF, возможно, ранее отвечал на ингибитор TNF, но, возможно, стал менее чувствительными к ингибитору TNF или субъект, возможно, никогда не отвечал на ингибитор TNF. Неадекватный ответ на ингибитор TNF означает, что аспекты патологического состояния, для которых ожидается улучшение после стандартной дозы ингибитора TNF, не улучшаются и/или улучшение происходит только тогда, когда вводят дозу ингибитора TNF большую, чем стандартная. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом на ингибитор TNF пережил или переживает неадекватный ответ на ингибитор TNF после получения стандартной дозы в течение по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере шести недель или по меньшей мере двенадцати недель.

"Стандартную" дозу определяет профессиональный врач и она может зависеть от возраста, веса субъекта, истории болезни, тяжести заболевания, частоты дозирования и т.д. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом на ингибитор TNF пережил или переживает неадекватную реакцию на ингибитор TNF, выбранный из инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пегола, голimumаба и этанерцепта.

[0227] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения субъекта с неадекватным ответом на метотрексат. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту с неадекватным ответом на метотрексат антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, например huAb1-huAb16. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение CD16+ выбирают из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, заболевания Кастлемана, псориаза, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, язвенного колита, системной красной волчанки и воспалительного заболевания кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение CD16+ представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело значительно уменьшает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения количество CD16- моноцитов существенно не изменяется после введения антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей

мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9 у субъекта с неадекватным ответом уменьшается после введения антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов, например, по сравнению с уровнем CD16+ моноцитов у здорового человека или группы здоровых людей. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело значительно уменьшает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения количество CD16- моноцитов существенно не изменяется после введения антитела.

[0228] В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения субъекта с неадекватным ответом на ингибитор TNF. В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту с неадекватным ответом на ингибитор TNF антитела, которое связывается с CSF1R, причем антитело блокирует связывание CSF1 с CSF1R и блокирует связывание IL-34 с CSF1R, например huAb1-huAb16. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом имеет нарушение CD16+. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение CD16+ выбирают из ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, заболевания Кастлемана, псориаза, псориазического артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, язвенного колита, системной красной волчанки и воспалительного заболевания кишечника. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение CD16+ представляет собой ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело значительно уменьшает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения количество CD16- моноцитов после введения антитела существенно не изменяется. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех или по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или по меньшей мере десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9 у субъекта с неадекватным ответом уменьшается после введения антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект с неадекватным ответом имеет повышенный уровень CD16+ моноцитов, например, по сравнению с уровнем CD16+ моноцитов у здорового человека или пула здоровых людей. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело значительно уменьшает количество CD16+ моноцитов. В некоторых вариантах реализации изобретения количество CD16- моноцитов существенно не изменяется после введения антитела. Пути введения и носители

[0229] В различных вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела могут быть введены *in vivo* различными путями, в частности, пероральным, внутриартериальным, парентеральным, интраназальным, внутримышечным, внутрисердечным, интравентрикулярным, внутритрахеальным, трансбуккальным, ректальным, внутрибрюшинным, внутрикожным, местным, трансдермальным и интратекальным или иным путем с помощью имплантации или ингаляции.

Рассматриваемые композиции могут быть приготовлены в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах; в частности, таблеток, капсул, порошков, гранул, мазей, растворов, суппозиториев, клизм, инъекций, средств для ингаляции и аэрозолей. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая анти-CSF1R антитело, может быть нанесена на микрочастицы золота и доставлена внутрикожно с

помощью устройства для бомбардировки частицами устройства, или "генной пушки", как описано в литературе (смотри, например, Tang и соавт., Nature 356: 152-154 (1992)). Соответствующий состав и путь введения могут быть выбраны в соответствии с предполагаемым применением.

5 [0230] В различных вариантах реализации изобретения композиции, содержащие анти-CSF1R антитела, предлагаются в составах с широким спектром фармацевтически приемлемых носителей (смотри, например, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drug Facts Plus, 20<sup>th</sup> ed. (2003); Ansel и соавт.,  
10 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe и соавт., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> ed., Pharmaceutical Press (2000)). Доступны различные фармацевтически приемлемые носители, в том числе растворители, вспомогательные вещества и разбавители. Кроме того, также доступны различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, например,  
15 регулирующие pH и буферные средства, средства, регулирующие тоничность, стабилизаторы, смачивающие средства и тому подобные. Неограничивающие иллюстративные носители содержат солевой раствор, забуференный солевой раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации.

[0231] В различных вариантах реализации изобретения композиции, содержащие  
20 анти-CSF1R антитела, могут быть приготовлены для инъекции, в том числе подкожного введения с помощью растворения, суспендирования или эмульгирования их в водном или неводном растворителе, например, растительном или ином масле, синтетические глицериды алифатических кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и, если является желательным, с обычными добавками, например,  
25 солюбилизаторами, изотоническими средствами, суспендирующими средствами, эмульгирующими средствами, стабилизаторами и консервантами. В различных вариантах реализации изобретения композиции могут быть приготовлены для ингаляции, например, с использованием приемлемых пропеллентов под давлением, например, дихлордифторметана, пропана, азота и т.п. Композиции могут быть также составлены,  
30 в различных вариантах реализации изобретения, в микрокапсулах с пролонгированным высвобождением, например, с биоразлагаемыми или не биоразлагаемыми полимерами. Неограничивающий иллюстративный биоразлагаемый состав содержат сополимер молочной и гликолевой кислот. Неограничивающий иллюстративный небiorазлагаемый состав содержит сложный эфир полиглицерина и жирной кислоты. Некоторые способы  
35 получения подобных составов описаны, например, в EP 1125584 A1.

[0232] Помимо этого предлагаются фармацевтические упаковки и наборы, в том числе с одним или несколькими контейнерами, каждый из которых содержит одну или несколько доз анти-CSF1R антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается единица дозирования, причем единица дозирования содержит заданное  
40 количество композиции, содержащей анти-CSF1R антитела, с или без одного или нескольких дополнительных средств. В некоторых вариантах реализации изобретения подобная единица дозирования поставляется в одноразовом предварительно заполненном шприце для инъекции. В различных вариантах реализации изобретения композиция, содержащаяся в единице дозирования может содержать физиологический  
45 раствор, сахарозу или тому подобное; буфер, например фосфат или тому подобное; и/или быть составленной в пределах стабильного и эффективного диапазона Ph. С другой стороны, в некоторых вариантах реализации изобретения композиция может быть в виде лиофилизованного порошка, который может быть разведен при добавлении

соответствующей жидкости, например, стерильной воды. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция содержит одно или несколько веществ, которые ингибируют агрегацию белка, в частности, сахарозу и аргинин. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция по настоящему изобретению содержит гепарин и/или протеогликан.

5 [0233] Фармацевтические композиции вводят в количестве, эффективном для лечения или профилактики особых показаний. Терапевтически эффективное количество, как правило, зависит от веса субъекта, которого лечат, его или ее физического состояния или нарушения здоровья, обширности состояния, подлежащего лечению, или возраста субъекта, которого лечат. В общем, анти-CSF1R антитела могут быть введены в 10 количестве в диапазоне от около 10 мкг/кг массы тела до около 100 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела могут быть введены в количестве в диапазоне от около 50 мкг/кг массы тела до около 5 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела могут быть введены в количестве в диапазоне от около 100 мкг/кг массы тела до около 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела могут быть введены в количестве в диапазоне от около 100 мкг/кг массы тела до около 20 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела могут быть введены в количестве в диапазоне от 20 около 0,5 мг/кг массы тела до около 20 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах реализации изобретения анти-CSF1R антитела могут быть введены в количестве 0,2 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг массы тела.

[0234] Путем соответствующего дозирования анти-CSF1R антитела (например huAb1), эффективное лечение может быть достигнуто при минимизации определенных 25 неблагоприятных событий, в частности, повышения креатинкиназы (СК) и/или повышения одной или нескольких печеночных трансаминаз, например, аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) и/или повышения общего билирубина. В некоторых вариантах реализации изобретения дозу анти-CSF1R антитела (например huAb1) выбирают таким образом, что уровни СК составляют менее 30 10х верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах реализации изобретения дозу анти-CSF1R антитела (например huAb1) выбирают таким образом, что уровни СК составляют менее 8х верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах реализации изобретения дозу анти-CSF1R антитела (например huAb1) выбирают таким образом, что уровни AST и/или ALT составляют менее 3хULN, а общего билирубина меньше, 35 чем 2хULN. Уровни СК, билирубина, AST и/или ALT могут быть определены с помощью любого способа в данной области техники. Способы определения уровней СК, AST, ALT и билирубина, и в случае определения верхней границы нормы, известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения исходный уровень СК, AST, ALT и/или билирубина определяют для субъекта перед началом лечения. В 40 некоторых вариантах реализации изобретения уровни СК, AST, ALT и/или билирубина определяют во время лечения, например, для обнаружения возможной гепатотоксичности.

[0235] Способы определения уровней СК, AST, ALT и билирубина известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения уровни AST и ALT 45 определяются с помощью сочетания ферментативной реакции и измерения падения NADH. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень СК определяют с помощью сочетания ферментативной реакции и измерения образования NADH. В некоторых вариантах реализации изобретения уровень билирубина определяют с

помощью взаимодействия билирубина в образце с диазотированной сульфаниловой кислотой и фотометрического измерения азобилирубина. Анализы для определения уровней СК, AST, ALT и билирубина доступны во (и/или осуществляются) многих лабораториях, например QuestDiagnostics, MayoMedicalLaboratories, и т.д. В некоторых вариантах реализации изобретения исходный уровень и уровень СК, AST, ALT и/или билирубина при лечении определяют с помощью той же лаборатории. Как правило, каждая лаборатория, которая анализирует уровни СК, AST, ALT и/или билирубина определяет нормальный диапазон и ULN для анализов СК, AST, ALT и/или билирубина в этой лаборатории. В различных вариантах реализации изобретения уровни СК, AST, ALT и/или билирубина определяют в сыворотке, плазме или цельной крови. В некоторых вариантах реализации изобретения уровни СК, AST, ALT и/или билирубина определяют в сыворотке или плазме. Информация о повреждении печени, индуцированном лекарственным средством, можно найти, например, в "Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Permarketing Clinical Evaluation," U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) и Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), July 2009. See also Watkins и соавт., 2011, DrugSaf. 34(3): 243-252.

[0236] Композиции анти-CSF1R антител могут быть введены субъектам по мере необходимости. Определение частоты введения может быть сделано специалистами в данной области техники, например лечащим врачом, на основе соображений относительно патологического состояния, подлежащего лечению, возраста субъекта, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению, и тому подобного. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективную дозу анти-CSF1R антитела вводят субъекту один или несколько раз. В различных вариантах реализации изобретения эффективную дозу анти-CSF1R антитела вводят субъекту один раз в месяц, менее одного раза в месяц, так, например, раз в два месяца или раз в три месяца. В дополнительных вариантах реализации изобретения эффективную дозу анти-CSF1R антитела вводят более чем один раз в месяц, так, например, каждые три недели, каждые две недели или каждую неделю. Эффективную дозу анти-CSF1R антитела вводят субъекту по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективная доза анти-CSF1R антитела может быть введена несколько раз, в том числе в течение периодов в по меньшей мере месяц, по меньшей мере шесть месяцев или по меньшей мере год.

#### Комбинированная терапия

[0237] Анти-CSF1R антитела могут быть введены отдельно или вместе с другими видами лечения. Они могут быть предложены раньше, практически одновременно с или после других видов лечения, например, хирургии, химиотерапии, лучевой терапии или введения биологического препарата, например, другого терапевтического антитела. Для лечения воспалительного артрита (в том числе ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита и т.д.), анти-CSF1R антитела могут быть введены с другими терапевтическими средствами, например, метотрексатом, анти-TNF средствами, в том числе анти-TNF антителами, например Remicade® (инфликсимаб), Humira® (адалимумаб), Simponi® (голимумаб) и цертолизумабом пегола и растворимыми рецепторами TNF, например, Enbrel® (этанерсепт); глюкокортикоидами, например, преднизолоном; лефлуноmidом; азатиоприном; ингибиторами JAK, например, CP 590690; ингибиторами SYK, например, R788; анти-IL-6 средствами, в том числе анти-IL-6-антителами, например, эсалимомабом, силтуксимабом и сирукумабом и анти-IL-6R антителами, например Actemra® (тоцилизумаб); анти-CD-20 средствами, в том числе

аНТН-CD20 антителами, например, Rituxin® (ритуксимаба), ибритутомабом тиуксетаном, офатумумабом, окрелизумабом, велтузумабом и тозитумомабом; анти-CD19 средствами, например, анти-CD19 антителами; анти-GM-CSF средствами, например, анти-GM-CSF антителами и анти-GM-CSFR антителами; анти-IL-1 средствами, например, антагонистами рецепторов IL-1, в том числе анакинрой; CTLA-4 агонистами, например, слияниями CTLA4-Ig, в том числе абатацептом и белатацептом; иммунодепрессантами, например, циклоспорином.

[0238] Для лечения системной красной волчанки, анти-CSF1R антитела могут быть введены с другими терапевтическими средствами, например, гидроксихлорохином (Plaquenil®); кортикостероидами, например, преднизолоном, метилпреднизолоном и преднизолоном; иммунодепрессантами, например, циклофосфамидом (Cytoxan®), азатиоприном (Imuran®, Azasan®), микофенолятом (Cellcept®), лефлуномидом (Arava®), метотрексатом (Trexall™) и белимумабом (Benlysta®).

[0239] Для лечения рассеянного склероза, анти-CSF1R антитела могут быть введены с другими терапевтическими средствами, например, интерфероном альфа; интерфероном бета; преднизолоном; антителами анти-альфа4 интегрин, например, Tysabri®; анти-CD20 антителами, например, Rituxan®; FTY720 (финголимод; Gilenya®); и кладрибином (Leustatin®).

#### ПРИМЕРЫ

[0240] Примеры, обсуждаемые ниже, предназначены исключительно с целью иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Примеры не предназначены для представления того, что эксперименты, приведенные ниже, представляют собой все или только проведенные эксперименты. Были предприняты усилия, чтобы обеспечить точность в отношении используемых чисел (например, количества, температуры и т.д.), но должны учитываться некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части являются массовыми частями, молекулярная масса представляет собой средневесовую молекулярную массу, температура приведена в градусах Цельсия, а давление равно или близко к атмосферному.

Пример 1: гуманизированные анти-CSF1R антитела

[0241] Различные гуманизированные анти-CSF1R антитела были разработаны ранее. Смотри, например, публикацию PCT № WO 2011/140249.

[0242] Последовательности каждой из гуманизированных переменных областей тяжелой цепи и гуманизированных переменных областей легкой цепи, выровненных с последовательностями переменных областей родительского химерного антитела и последовательностями основных областей переменного акцептора человека, проиллюстрированы на Фигурах 1 (тяжелые цепи) и 2 (легкие цепи). Изменения в гуманизированных последовательностях переменных областей по сравнению с переменными последовательностями основной области акцептора человека заключены в рамку. Каждая из CDR каждой из переменных областей показана в области, заключенной в рамку, и помечена как "CDR" над последовательностями, заключенными в рамку.

[0243] Таблица 9, ниже, приводит полные последовательности гуманизированных тяжелых цепей и гуманизированных легких цепей антител huAb1-huAb16. Название и SEQ ID No гуманизированной тяжелой цепи и гуманизированной легкой цепи каждого из этих антител приведены в Таблице 3.

Таблица 3: Гуманизированные тяжелые цепи и легкие цепи huAb1-huAb16

Гуманизированное антитело	Гуманизированное HC	SEQ ID NO	Гуманизированное LC	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64

huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

[0244] 16 гуманизированных антител проверяют на связывание с ECDCSF1R человека, макаки-крабоеда и мыши, как описано выше. Смотри, например, публикацию PCT № WO 2011/140249. Антитела, как было обнаружено, связываются с ECDCSF1R как человека, так и макаки-крабоеда, но не с ECDCSF1R мыши. Гуманизированные антитела, как также было обнаружено, блокируют связывание CSF1 и IL-34 в CSF1R как человека, так и мыши, и ингибируют CSF1-индуцированное и IL-34-индуцированное фосфорилирование CSF1R человека, экспрессированного в клетках CHO. Смотри, например, публикацию PCT № WO 2011/140249.

[0245]  $k_a$ ,  $k_d$  и  $K_D$  в случае связывания с ECDCSF1R человека были ранее определены и приведены в Таблице 4. Смотри, например, публикацию PCT № WO 2011/140249.

**Таблица 4: Аффинность связывания гуманизированного антитела в случае CSF1R человека**

huAb	$K_a$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$K_d$ ( $s^{-1}$ )	$K_D$ (нМ)
huAb 0301-L0H0	$3,22 \times 10^6$	$1,11 \times 10^{-03}$	0,35
huAb 0301-L0H1	$3,56 \times 10^6$	$1,22 \times 10^{-03}$	0,34
huAb 0301-L0H2	$2,32 \times 10^6$	$6,60 \times 10^{-04}$	0,28
huAb 0301-L1H0	$3,29 \times 10^6$	$1,15 \times 10^{-03}$	0,35
huAb 0301-L1H1	$2,87 \times 10^6$	$9,21 \times 10^{-04}$	0,32
huAb 0301-L1H2	$2,95 \times 10^6$	$7,42 \times 10^{-04}$	0,25

huAb 0302-L0H1	$3,54 \times 10^6$	$3,69 \times 10^{-03}$	1,34
huAb 0302-L1H1	$3,47 \times 10^6$	$4,34 \times 10^{-03}$	1,17
huAb 0302-L2H1	$1,60 \times 10^6$	$9,14 \times 10^{-04}$	0,57
huAb 0302-L0H2	$3,40 \times 10^6$	$1,79 \times 10^{-03}$	0,53
huAb 0302-L1H2	$2,71 \times 10^6$	$1,53 \times 10^{-03}$	0,56
huAb 0302-L2H2	$1,84 \times 10^6$	$8,40 \times 10^{-04}$	0,46
huAb 0311-L0H1	$1,22 \times 10^6$	$5,40 \times 10^{-04}$	0,44
huAb 0311-L1H1	$1,32 \times 10^6$	$6,64 \times 10^{-04}$	0,50
huAb 0311-L0H2	$1,34 \times 10^6$	$4,73 \times 10^{-04}$	0,35
huAb 0311-L1H2	$1,51 \times 10^6$	$6,39 \times 10^{-04}$	0,40

Пример 2: HuAb1 изменяет цитокин и получение отдельной матричной металлопротеиназы в синовиальных биопсийных эксплантах

[0246] Образцы синовиальной ткани получают из суставов пациентов с ревматоидным артритом. Пациенты имеют клинически активное заболевание, а ткань получают из клинически активных суставов. Все пациенты дали письменное информированное согласие, а эти исследования были одобрены MedicalEthicsCommittee of the Academic Medical Center (AMC) в University of Amsterdam.

Клинические характеристики шести пациентов, у которых были взяты биопсийные образцы, приведены в Таблице 5.

Таблица 5: Клинические особенности у пациентов с РА (n = 6)

Биопсия	Возраст (л)	Пол	Продолжительность заболевания (л)	ESR (мм/ч)	CRP (мг/л)	DAS 28	РФ	АССР
1	56	М	10	12	3,4	3,64	положительный	отрицательный
2	42	Ж	21		1	2,59	положительный	положительный
3	68	Ж	23	10	2	4,01	положительный	положительный
4	78	Ж	10	44	51,1	4,32	положительный	положительный
5	61	М	18				положительный	положительный
6	71	Ж	25	14	3,3	4,21	отрицательный	отрицательный

АССР, анти-циклический цитрулинированный пептид; CRP, С-реактивный белок; DAS28, индекс активности ревматоидного артрита для 28 суставов; ESR, скорость оседания эритроцитов; РФ, ревматоидный фактор.

[0247] Синовиальные биопсийные образцы с объемом около 5 мм<sup>3</sup> культивируют в трех повторах в полной среде, содержащей DMEM (LifeTechnologies, GrandIsland, NY) с 2 Мм L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина, 50 мг/мл гентамицина, 20 Мм HEPES буфера и 10%FCS. Культуры держат при 37°C во влажной среде 5% CO<sub>2</sub>/95% воздуха.

Синовиальные образцы культивируют в течение 4 дней в отсутствие или в присутствии возрастающих концентраций huAb1 или контрольного ET904 антитела IgG4

(EurekaTherapeutics, Emeryville, CA). Бесклеточные супернатанты собирают и хранят при -80°C двумя отдельными порциями. Одну аликвоту оценивают на получение IL-6 с помощью ELISA. Другую аликвоту оценивают на мультиплексный анализ цитокинов и получение матричных металлопротеиназы с помощью технологии Luminex® (Millipore, Billerica, MA). Три фрагмента ткани собирают в каждом условии культивирования, быстро замораживают и сохраняют для анализа экспрессии Мгла. Некоторые биопсии показали цитокин и/или уровни металлопротеиназы ниже предела обнаружения, однако такие данные также приведены в таблицах и на графических материалах, обсуждаемых ниже.

[0248] Результаты анализа получения IL-6 с помощью ELISA представлены в Таблице

6.

**Таблица 6 Влияние лечения huAb1 на получение IL-6 при интактной синовиальной биопсии (ELISA)**

Биопсия	Уровни IL-6 (пкг/мл) на мг ткани						
	Среда	0.1 мкг/мл IgG4	1 мкг/мл IgG4	10 мкг/мл IgG4	0.1 мкг/мл HuAb1	1 мкг/мл HuAb1	10 мкг/мл HuAb1
1	1,26	51,92	99,27	21,43	60,74	36,06	17,05
2	151,05	151,21	127,24	7,81	31,50	13,19	4,62
3	77,76	428,04	292,85	116,80	180,45	13,24	30,58
4	1,77	10,62	90,36	291,33	6,75	7,64	30,03
5	323,00	385,10	1285,00	470,90	528,50	1243,00	352,40
6	176,90	111,40	99,02	62,54	33,46	38,59	41,92
Среднее	121,96	189,72	332,29	161,80	140,23	225,29	79,43
SEM	50,08	71,57	193,1	74,75	81,59	203,6	54,84

[0249] Получение IL-6 снижено во всех образцах после культивирования в течение 4 дней в присутствии 1 мкг/мл или 10 мкг/мл huAb1, по сравнению с инкубацией в одной и той же концентрации контрольного антитела. Получение IL-6 снижено во всех образцах после культивирования в течение 4 дней в присутствии 0,1 мкг/мл huAb1, по сравнению с инкубацией в 0,1 мкг/мл контрольного антитела. Фигура 3 иллюстрирует график снижения получения IL-6 в четырех образцах после культивирования в течение 4 дней в присутствии 1 мкг/мл контрольного антитела или 1 мкг/мл huAb1. Среднее снижение получения IL-6 было статистически значимым как при 1 мкг/мл, так и при 10 мкг/мл huAb1 ( $p=0,0313$  для каждой дозы).

[0250] Фигура 4 иллюстрирует результаты мультиплексного анализа после культивирования четырех синовиальных биопсийных эксплантов в 1 мкг/мл huAb1 или контрольного антитела в течение 4 дней. Уровни IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2 (также упоминается как MCP-1), CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6 и MMP-9 были снижены во всех четырех образцах после инкубации с 1 мкг/мл huAb1, по сравнению с инкубацией с 1 мкг/мл контрольного антитела. Уровни MMP-7 были снижены в двух образцах с измеримыми уровнями MMP-7 в контрольных группах, обработанных антителом.

[0251] Ниже, в Таблице 7, приведены результаты мультиплексного анализа четырех синовиальных биопсийных эксплантов, проиллюстрированных на Фиг. 4. В Таблице 7 приведен средний уровень цитокинов в четырех эксплантов после инкубации только в среде, 0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл или 10 мкг/мл контрольного IgG4 или 0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл или 10 мкг/мл huAb1.

[0252] Мультиплексный анализ уровней IL-8, CCL2 (также упоминается как MCP-1), CCL7 (также упоминается как MCP3), CXCL5, CXCL6, CXCL9 (также упоминается как MIG), CXCL10 (также упоминается как IP-10), TNF- $\alpha$ , MMP-2, MMP-7 и MMP-9 после культивирования двух дополнительных синовиальных биопсийных эксплантов в присутствии только среды, 0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл или 10 мкг/мл контрольного IgG4 или

0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл или 10 мкг/мл huAb1 осуществляют, по существу, как описано выше. Кроме этого, мультиплексный анализ уровней CXCL7, CXCL11 и CXCL12 после культивирования всех шести синовиальных биопсийных эксплантов в присутствии только среды, 0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл или 10 мкг/мл контрольного IgG4 или 0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл или 10 мкг/мл huAb1 осуществляют, по существу, как описано выше. Ниже в Таблице 8 показаны результаты мультиплексного анализа всех шести проанализированных синовиальных биопсийных эксплантов. Фигура 5 иллюстрирует результаты мультиплексного анализа (А) CXCL7, (В) CXCL11 и (С) CXCL12 после культивирования четырех синовиальных биопсийных эксплантов в 1 мкг/мл huAb1 или контрольного антитела в течение 4 дней.

Table 7: Эффект лечения huAb1 на получение интактного синовиального биопсийного цитокина (n=4)

Цитокин	Исследуемое вещество (пг/мл) на мг ткани: среднее (SEM), n = 4						
	Среда	0,1 мкг/мл IgG4	1 мкг/мл IgG4	10 мкг/мл IgG4	0,1 мкг/мл huAb1	1 мкг/мл huAb1	10 мкг/мл huAb1
IL-1b	0,317 (0,309)	0,313 (0,311)	0,312 (0,307)	0,306 (0,305)	0,302 (0,301)	0,302 (0,301)	0,31 (0,309)
IL-6	240,680 (146,459)	178,805 (111,722)	275,159 (107,706)	95,311 (46,376)	45,728 (18,301)	52,386 (38,818)	35,980 (9,206)
IL-8	2237,972 (1594,331)	831,625 (431,551)	1375,193 (311,382)	610,201 (353,351)	244,370 (62,781)	180,821 (87,654)	298,966 (188,495)
CCL2/MPC1	1051,721 (646,236)	547,190 (241,904)	1045,432 (218,350)	435,346 (256,548)	178,260 (42,634)	164,516 (128,962)	209,883 (103,918)
CCL7/MCP3	8,883 (4,843)	6,427 (2,200)	12,160 (4,515)	5,682 (4,518)	2,773 (2,354)	1,598 (0,852)	3,514 (2,864)
CXCL5	80,589 (46,550)	30,389 (13,460)	70,981 (13,990)	67,473 (55,635)	11,212 (2,386)	10,875 (5,341)	33,917 (26,600)
CXCL6	17,730 (11,385)	8,191 (4,189)	10,317 (3,417)	4,383 (1,310)	3,779 (1,273)	1,588 (0,893)	1,105 (0,225)
CXCL9/MIG	65,274 (39,238)	65,798 (27,685)	95,255 (20,943)	34,273 (19,210)	34,781 (6,520)	21,748 (14,365)	24,291 (8,365)
CXCL10/IP-10	55,609 (29,571)	40,343 (21,332)	48,644 (12,545)	15,895 (11,744)	14,615 (5,766)	12,951 (7,450)	16,319 (8,897)
MMP2	532,546 (298,570)	407,589 (177,550)	588,994 (218,276)	438,448 (252,370)	419,529 (136,361)	276,579 (141,318)	210,636 (77,979)
MMP7	9,931 (9,572)	1,786 (1,298)	2,946 (1,706)	5,588 (3,566)	0,518 (0,518)	0,273 (0,273)	24,226 (23,603)
MMP9	92,909 (46,738)	191,612 (158,806)	290,114 (209,547)	135,964 (98,550)	119,953 (88,836)	98,286 (81,116)	148,330 (109,991)
TNF- $\alpha$	0,215 (0,1411)	0,104 (0,345)	0,256 (0,111)	0,374 (0,366)	0,333 (0,318)	0,316 (0,309)	0,318 (0,315)

Table 8: Эффект лечения huAb1 на получение интактного синовиального биопсийного цитокина (n=6)

Цитокин	Исследуемое вещество (пг/мл) на мг ткани: среднее (SEM), n = 6						
	Среда	0,1 мкг/мл IgG4	1 мкг/мл IgG4	10 мкг/мл IgG4	0,1 мкг/мл huAb1	1 мкг/мл huAb1	10 мкг/мл huAb1
IL-8	1670,9 (1077,3)	818,3 (328,9)	1262,9 (325,3)	683,9 (308,6)	412,3 (216,5)	597,1 (445,7)	585,9 (331,6)
CCL2/MCP1	1224,4 (433,2)	910,1 (322,3)	1144,8 (250,5)	821,9 (338,3)	408,5 (246,7)	507,3 (356,2)	590,3 (331,7)
CCL7/MCP3	8,3 (3,5)	7,8 (3,3)	12,7 (4,5)	7,3 (3,8)	4,5 (2,6)	4,9 (3,6)	4,9 (2,6)
CXCL5	55,5 (33,4)	26,3 (9,6)	59,5 (14,1)	51,3 (36,8)	15,2 (5,6)	22,3 (13,1)	36,7 (18,3)
CXCL6	13,7 (7,8)	6,6 (3,3)	9,3 (3,3)	5,4 (2,4)	3,6 (1,2)	5,5 (4,3)	4,2 (3,2)
CXCL7	47,4 (39,1)	57,5 (28,8)	70,2 (34,2)	58,6 (27,7)	55,1 (27,2)	72,5 (37,5)	64,8 (28,2)
CXCL9/MIG	177,4 (84,3)	205,7 (109,4)	139,5 (31,4)	96,8 (48,1)	137,8 (85,5)	60,1 (29,7)	90,9 (44,2)
CXCL10/IP-10	77,4 (26,6)	39,2 (15,3)	47,7 (8,3)	27,9 (12,7)	38,5 (23,7)	19,4 (9,3)	22,3 (8,1)
CXCL11	0,159 (0,377)	0,368 (0,318)	0,386 (0,323)	0,348 (0,320)	0,380 (0,328)	0,365 (0,330)	0,369 (0,321)
CXCL12	4,6 (2,4)	3,7 (1,8)	2,9 (1,6)	5,3 (2,3)	2,7 (1,3)	3,3 (1,9)	6,2 (4,6)
TNF- $\alpha$	0,158 (0,397)	0,391 (0,334)	0,207 (0,382)	0,105 (0,363)	0,365 (0,341)	0,371 (0,359)	0,340 (0,328)
MMP2	736,3 (232,6)	666,3 (226,4)	893,3 (289,1)	844,3 (306,3)	765,7 (254,8)	600,4 (243,2)	610,1 (350,9)
MMP7	9,3 (6,4)	4,3 (2,7)	7,4 (5,2)	6,1 (2,9)	3,8 (3,4)	2,5 (2,3)	22,6 (15,8)
MMP9	82,3 (31,5)	160,2 (103,6)	220,3 (140,1)	113,8 (65,1)	96,5 (58,9)	83,3 (52,8)	143,4 (69,7)

Пример 3: лечение анти-CSF1R антителом уменьшает количество тканевых макрофагов в суставах мышинных моделей ревматоидного артрита

[0253] Самцов DBA/1 мыши инъецируют внутривенно в основании хвоста на 0 день и 21 день 150 мкл бычьего коллагена типа II (2 мг/мл), эмульгированного в полном адьюванте Фрейнда. Для профилактического дозирования, мышам начиная с дня 0 вводят растворитель, анти-CSF1R антитело (химерное антимышиное моноклональное антитело CSF1R крысы, содержащее область FcIgG1 мыши) при 30 мг/кг или Enbrel® при 10 мг/кг. Лечение продолжают 3 раза в неделю до 32 дня. Для терапевтического дозирования, мыши были рандомизированы в лечебные группы, после того, как сразу был создан отек по меньшей мере в одной лапе. Групповые средние результаты отека лапы составляют 0,5-1 (из возможных максимальных 5 баллов) во время регистрации. Мышам вводят дозы 3 раза в неделю с растворителем, анти-CSF1R антителом при 30 мг/кг или с Enbrel® при 10 мг/кг. Мышей умерщвляют на 23 день артрита.

[0254] И для профилактических, и для терапевтических моделей, 4 животных из каждой дозовой группы выбирают в качестве репрезентативных животных на основе оценки артрита, сравнимых со средней суммой баллов в пределах группы. При умерщвлении лапы и колени помещают в формалин, парафин, делают срезы и окрашивают на F4/80, чтобы определить тканевую макрофаг. Клетки F4/80 подсчитывают на всей периартикулярной мягкой ткани и дерме каждой лапы или колена

наблюдаемого среза. P4/80-позитивные клетки в костном мозге не подсчитывают. Общее количество затем нормализуют по отношению к количествам на пяти 200х полях. Это было сделано для учета мультифокальной природы F4/80-позитивного клеточного инфильтрата. Ткани, как правило, имеют подобные размеры с небольшими вариациями, учитываемыми при преобразовании. Статистическую значимость определяют с помощью однофакторного дисперсионного анализа с послеэкспериментальным критерием Тьюки, при сравнении групп между собой.

[0255] Результаты профилактического лечения анти-CSF1R антителом проиллюстрированы на Фигуре 6. Профилактическое лечение мышцей с коллаген-индуцированным артритом анти-CSF1R антителом приводит к значительному уменьшению количества макрофагов в передних лапах (A) и коленях (B) и в обоих случаях уменьшение было больше, чем уменьшение после обработки Enbrel® (\*\*= $p \leq 0,001$ ; \*= $p \leq 0,05$ ; нз = незначительно).

[0256] Результаты терапевтического лечения анти-CSF1R антителом проиллюстрированы на Фигуре 7. Терапевтическое лечение мышцей с коллаген-индуцированным артритом анти-CSF1R антителом приводит к значительному уменьшению количества макрофагов в передних лапах (A) и коленях (B) и в обоих случаях уменьшение было больше, чем уменьшение после обработки Enbrel® (\*\*= $p \leq 0,001$ ; \*= $p \leq 0,01$ ; нз = незначительно).

Таблица последовательностей

[0257] В Таблице 9 приведены некоторые последовательности, описанные в данном документе. Все последовательности полипептидов и антител приведены без лидерных последовательностей, если не указано иное.

Таблица 9: последовательности и описания

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	hCSF1R (полноразмерная, без лидерной последовательности)	IPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSSILSTNN ATFQNTGTYRCTEPGDPLGSSAAIHLYVKDPAWPVLAQEVVVFEDQDALLPC LLTDPVLEAGVSLVVRVGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALM GGRKVMSSISIRLKVQKVI PGPPALTLVPAELVVRIRGEAAQIVCSASSVDVNFVDV FLQHNNTKLAIPQOSDFHNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYSVCVASNVQGHST SMFFRVVESAYLNLSSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPGLQGFNWTYLGPFPS DHQPEPKLANATTKDITYRHTFTLSLPRLKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELT LRYPPPEVSVIWTFFINGSGTLLCAASGYQPQNVTLWQCSGHTDRCDQAQVLQVWD DPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVSGSWSAFIPISAGA HTHPPDEFLLTPVVVACMSIMALLLLLLLLLLLYKYKQKPKYQVRWKIIESYEGN SYTFIDPTQLPYNEKWEFPRNNLQFGKTLGAGAFGKVVVEATAFGLGKEDAVLKV AVKMLKSTAHADKEALMSELKIMSHLGQHENIVNLLGACTHGGPVLVITEYCC YGDLLNFLRRKAEAMLGPSLSPGQDPEGGVVDYKNIHLEKKYVRRDSGFSSQGV TYVEMRPVSTSSNDSFSEQDLKEDGRPLELRDLLHFSSQVAQGMFLASKNCI HRDVAARNVLLTNGHVAKIGDFGLARDIMNDSNYIVKGNARLPVKWMAPEIFD CVYTVQSDVWSYGILLWEIFSLGLNYPYGLVNSKFKLVKDGQYMAQPAFAPK NIYSIMQACWALEPTHRPTFQQICSFLEQAQEDRRERDYTNLPSSSRSGSGS SSSELEEESSSEHLTCCEQGDIAQPLLQPNNYQFC
2	hCSF1R (полноразмерная, + лидерная последовательность)	MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVGNNGSVEW DGPPSPHWTLYSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSSAAIHLY VKDPAWPVLAQEVVVFED QDALLPCLLT DVPVLEAGVSL VVRVGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFVDVFLQHN NTKLAIPQOS DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSVA SNVQGHSTS MFFRVVESAY LNLSSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDITY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTTRY PPEVSVIWTFF INGS GTLLCA ASGYQPQNVTL WQCSGHTDR CDEAQLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VSGSWSAFIP ISAGANTHPP DEFLLTPVVV ACMSIMALLL LLLLLLLLYKY KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAAHDEKEAL MSELKIMSHL QHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLGPSLSPG QDPEGGVVDYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQGV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLHLHFSS QVAQGMFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPEIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNYPYGL VNSKFKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEPTHR PTFQQICSFLEQAQEDRRE ROYTNLPSSS RSGSGSSSSS ELEEESSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC
5	hCSF1R ECD.506	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGSSAAIHL YVKDPAWPV VLAQEVVVFEE DQDALLPCLL TDPVLEAGVSL VVRVGRPLMR RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSSISIRLKVQKVI PGPPALTLVPA ELVVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFVDVFLQHN NTKLAIPQOSDFHNNRYQKVLTLNLDQVD FQHAGNYSVCV ASNVQGHST SMFFRVVESAYLNLSSSEQNLIQEVTVGEGL NLKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPKLANATTKDITYRHTFTLSLPR

		RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH
5	6	hCSFIR ECD.506-Fc
10		IPVIEPSVPE LVVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGKRKMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DNVFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP 15 RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTE VICVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
20	7	ECD <sub>супо</sub> C SFIR (с лидерной последоват ельностью)
25		MGPVLLLLLVVTAHWGQIPVIEPSGPELVVVKPGETVTLRCVGNNGSVEWDGPI SPHWTLYSDGPSSVLT TTNATFQNT RTRTYRCTEPGDPLGGSAAIHL YVKDPPARPW NVLAKEVVVFEDQDALLPCLL TDPVLEAGVSLVRLRGRPLLRHTNYSFSPWHGF TIHRAKFIQGDYQCSALMGSRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVPAELVRIR GEAAQIVCSASNI DVDFDVFLOHNTTKLAI PQRSDFHDNRYQKVL TSLGQVDF QHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYL DLSSEQNL IQEVTVGEGLNLKVM VEAYPGLQGFNWTYL GPFSDHQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGR YSFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT SINGSGTLLCAASGYQPQNV TWL QCAGHTDRCD E AQVLQV WVDPHPEVLS QEPFQKVTVQ SLLTAETLEHNQTYECR AHNSVGSGSWAFI PISAGAR
30	8	ECD- F <sub>супо</sub> CSF IR (с лидерной последоват ельностью)
35		MGPVLLLLLVVTAHWGQIPVIEPSGPELVVVKPGETVTLRCVGNNGSVEWDGPI SPHWTLYSDGPSSVLT TTNATFQNT RTRTYRCTEPGDPLGGSAAIHL YVKDPPARPW NVLAKEVVVFEDQDALLPCLL TDPVLEAGVSLVRLRGRPLLRHTNYSFSPWHGF TIHRAKFIQGDYQCSALMGSRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVPAELVRIR GEAAQIVCSASNI DVDFDVFLOHNTTKLAI PQRSDFHDNRYQKVL TSLGQVDF QHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYL DLSSEQNL IQEVTVGEGLNLKVM VEAYPGLQGFNWTYL GPFSDHQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGR YSFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT SINGSGTLLCAASGYQPQNV TWL QCAGHTDRCD E AQVLQV WVDPHPEVLS QEPFQKVTVQ SLLTAETLEHNQTYECR AHNSVGSGSWAFI PISAGARGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTEPVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	3	Лидерная последоват ельность легкой цепи
		METDTLLLWV LLLWVPGSTG
45	4	Лидерная последоват ельность тяжелой цепи
		MAVLGLLLCL VTFPSCVLS

5	9	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0301	EVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFTDNYMIWVKQSHGKSLEWIGDINPY NGGTTFNQKFKGKATLTVEKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTSVTVSS
10	10	Вариабельная область легкой цепи Fab 0301	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGDNYMNYQQKPGQPPKLLIYA ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCHLSNEDLSTFGGGTKL EIK
15	11	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0302	EIQLLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSDFNIHWVKQKPGQGLEWIGYINPY TDVTVYNEKFKGKATLTSRRSSSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGTSITVSS
20	12	Вариабельная область легкой цепи Fab 0302	DVVVTQTPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGLSFMNWFQQKPGQPPKLLIYT ASNLESGIPARFSGGSRDFTLTI DPVEADDAATYFCQQSKELPWTFGGGTRL EIK
25	13	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0311	EIQLLQQSGPDLMKPGASVKMSCKASGYIFTDYNMHWVKQKQKGSLEWIMGEINPN NGVVVYNQKFKGTTTLTVDKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGKGTTLTVSS
30	14	Вариабельная область легкой цепи Fab 0311	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGDSDHMNHYQQKPGQPPKLLIYT ASNLESGIPARFSGSGSGADFTLTIHPVEEEDAATYYCQQGNEDPWTFGGGTRL EIK
35	15	CDR1 тяжелой цепи 0301	GYTFTDNYMI
40	16	CDR2 тяжелой цепи 0301	DINPYNGGTT FNQKFKG
45	17	CDR3 тяжелой цепи 0301	ESPYFSNLYV MDY
	18	CDR1 легкой цепи 0301	KASQSVVDYDG DNYMN
	19	CDR2 легкой цепи 0301	AASNLES
	20	CDR3 легкой цепи	HLSNEDLST

	цепи 0301	
5	21 CDR1 тяжелой цепи 0302	GYTFSDFNH
	22 CDR2 тяжелой цепи 0302	YINPYTDVTV YNEKFKG
10	23 CDR3 тяжелой цепи 0302	YFDGTFDYAL DY
	24 CDR1 легкой цепи 0302	RASESVDNYG LSFMN
15	25 CDR2 легкой цепи 0302	TASNLES
	26 CDR3 легкой цепи 0302	QQSKELPWT
20	27 CDR1 тяжелой цепи 0311	GYIFTDYNMH
	28 CDR2 тяжелой цепи 0311	EINPNNGVVV YNQKFKG
25	29 CDR3 тяжелой цепи 0311	ALYHSNFGWY FDS
	30 CDR1 легкой цепи 0311	KASQSVDDYG DSHMN
30	31 CDR2 легкой цепи 0311	TASNLES
35	32 CDR3 легкой цепи 0311	QQGNEDPWT
40	33 Тяжелая цепь сAb 0301	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVVYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPV VTCVVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 45 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK

5	34	Легкая цепь сAb 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNYWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
10	35	Тяжелая цепь сAb 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTDFDYALDY WGQGTSITVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGK TYTCNVDPHKP SNTKVDKRV SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLEPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTFPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
15	36	Легкая цепь сAb 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
20	37	Тяжелая цепь сAb 0311	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHVVKQN QGKSLEWNGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVLEPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTFPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
25	38	Легкая цепь сAb 0311	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSHMNYWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
30	39	Вариабельная область тяжелой цепи h0301-H0	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDINPY NGGTTFNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTTLVTVSS
35	40	Вариабельная область тяжелой цепи h0301-H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWMGDINPY NGGTTFNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTTLVTVSS
40	41	Вариабельная область тяжелой цепи h0301-H2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDNYMIWVRQAPGQGLEWIGDINPY NGGTTFNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTTLVTVSS
45	42	Вариабельная область тяжелой	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFSDFNIHWVRQAPGQGLEWMGYINPY TDVTVYNEKFKGRVTITSDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYFDGTDFDYAL DYWGQGTTLVTVSS

	цепи H0302-H1	
5	43 Вариабельная область тяжелой цепи H0302-H2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDFNIHWVRQAPGGLEWIGYINPY TDVTVYNEKFKGRATLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGTLTVVSS
10	44 Вариабельная область тяжелой цепи H0311-H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTDYNMHWVRQAPGGLEWMGEINPN NGVVVYNQKFKGRVTITVVKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGQGTLTVVSS
15	45 Вариабельная область тяжелой цепи H0311-H2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYIFTDYNMHWVRQAPGGLEWMGEINPN NGVVVYNQKFKGTTTLTVVKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGQGTLTVVSS
20	46 Вариабельная область легкой цепи h0301-L0	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDNYMNWYQQKPGQAPRLLIYA ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKV EIK
25	47 Вариабельная область легкой цепи h0301-L1	NIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDNYMNWYQQKPGQAPRLLIYA ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKV EIK
30	48 Вариабельная область легкой цепи H0302-L0	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGLSFMNWXQQKPGQAPRLLIYT ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGGGTKV EIK
35	49 Вариабельная область легкой цепи H0302-L1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGLSFMNWXQQKPGQAPRLLIYT ASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGGGTKV EIK
40	50 Вариабельная область легкой цепи H0302-L2	EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGLSFMNWFQQKPGQAPRLLIYT ASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGGGTKV EIK
45	51 Вариабельная область легкой цепи H0311-L0	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDSDHMNWXQQKPGQAPRLLIYT ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQGNEDPWTFGGGTKV EIK
	52 Вариабельная область	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCASQSVVDYDGDSDHMNWXQQKPGQAPRLLIYT ASNLESGIPARFSGSGSGADFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQGNEDPWTFGGGTKV

	легкой цепи H0311-L1	EIK				
5	Тяжелая цепь h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSO EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK				
10						
15		Тяжелая цепь h0301-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSO EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK			
20						
25			Тяжелая цепь h0301-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSO EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK		
30						
35				Тяжелая цепь H0302-H1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIMGY INPYTDVTVY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV ESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSOE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPPVL D SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK	
40						
45					Тяжелая цепь H0302-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV ESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSOE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPPVL D SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
	Тяжелая цепь H0311-H1					QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSO EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS

		TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVVL DSDGSEFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
5	Тяжелая цепь H0311-H2	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVROA PGGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VIVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSD EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVVL DSDGSEFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
10		
15	Легкая цепь h0301-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSD YDGDNYMNY QOKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
20	Легкая цепь h0301-L1	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSD YDGDNYMNY QOKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
25	Легкая цепь H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESD NYGLSEFMNY QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
30	Легкая цепь H0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESD NYGLSEFMNY QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
35	Легкая цепь H0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESD NYGLSEFMNWY QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
40	Легкая цепь H0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSD YDGDHNMNY QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
45	Легкая цепь H0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSD YDGDHNMNY QOKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
	CSF1 человека	EEVSEYCSHM IGSGLHLSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFACSSQG HERQSEGS

5	68	IL-34 человека	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVLSLATESVQDVLL EGHPSWKYLO EVQTLNLLVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWOD CEVPSQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPPHSTGSV RVPRAQGEGL LP
	69	FR1 акцептора А человека	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
10	70	FR2 акцептора А человека	WVRQAPGQGL EWMG
	71	FR3 акцептора А человека	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
15	72	FR4 акцептора А человека	WGQGTLVTVS S
	73	FR1 акцептора В человека	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
20	74	FR2 акцептора В человека	WVRQAPGQGL EWMG
	75	FR3 акцептора В человека	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
25	76	FR4 акцептора В человека	WGQGTLVTVSS
	77	FR1 акцептора С человека	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
30	78	FR2 акцептора С человека	WVRQAPGQGL EWMG
35	79	FR3 акцептора С человека	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
	80	FR4 акцептора С человека	WGQGTLVTVS S
40	81	FR1 акцептора D человека	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC

45

82	FR2 акцептора D человека	WYQOKPGQAP RLLIY
83	FR3 акцептора D человека	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
84	FR4 акцептора D человека	FGGGTKVEIK
85	FR1 акцептора E человека	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
86	FR2 акцептора E человека	WYQOKPGQAP RLLIY
87	FR3 акцептора E человека	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
88	FR4 акцептора E человека	FGQGTKVEIK
89	FR1 акцептора F человека	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
90	FR2 акцептора F человека	WYQOKPGQAP RLLIY
91	FR3 акцептора F человека	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
92	FR4 акцептора F человека	FGQGTKVEIK
93	ECD-Fc mCSF1R	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNQSV E WDGPISPYWT LDPESPGSTL TTRNATFKNT GTYRCLELED PMAGSTTIHL YVKDPAHSWN LLAQEVTVVE GQEA VLPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKT VYFFSPW RGF IIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVN RVH PEPPQIKLEP SKLV RIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVESA YLNL TSEQSL LQEVSVGDSL ILTVHADAYP SIQHYNW TYL GPF FEDQRKL EFITQRAIYR YTFKLF LN RV KASEAGQYEL MAQNKAGWNN LTFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAQALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVIIQSQ LPIGTLKHN M TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPOV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM

		HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
5	94	S241P IgG4 человека
		ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDG DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK
10	95	Igκ человека
		RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
15	96	IL-6 человека; зрелый
		VPPGEDSKDV AAPHROPLTS SERIDKQIRY ILDGISALRK ETCNKSNMCE SSKEALAENN LNLPKMAEKD GCFQSGFNEE TCLVKIITGL LEFEVYLEYL QNRFESEEEQ ARAVQMSTKV LIQFLQKKAK NLDAITTPDP TTNASLLTKL QAQNQWLQDM TTHLILRSFK EFLQSSLRAL RQM
20	97	IL-1β человека; зрелый
		APVRSNLCTL RDSQOKSLVM SGPYELKALH LQGQDMEQQV VFSMSFVQGE ESNDKIPVAL GLKEKNLYLS CVLKDDKPTL QLESVDPKNY PKKKMEKRFV FNKIEINNKL EFESAQFPNW YISTSQAENM PVFLGGTKGG QDITDFTMQF VSS
25	98	IL-8 человека; зрелый
		EGAVLPRSAK ELRCQCIKTY SKPFHPKFIK ELRVIESGPH CANTEIIVKL SDGRELCCLDP KENWVQRVVE KFLKRAENS
30	99	CCL2 человека; зрелый
		QPDAINAPVT CCYNFTNRKI SVQRLASYRR ITSSKCPKEA VIFKTIVAKE ICADPKQKWV QDSMDHLDKQ TQTPKT
35	100	CXCL10 человека; зрелый
		VPLSRVTRCT CISISNQPVN PRSLEKLEII PASQFCPRVE IIATMKKKGE KRCLNPESKA IKNLLKAVSK ERSKRSP
40	101	Растворим ый TNF-α человека
		VRSSSRTPSD KPAHVVANP QAEGQLQWLN RRANALLANG VELRDNLV PSEGLYLIYS QVLFKQGQCP STHVLLTHTI SRIAVSYQTK VNLLSAIKSP CQRETPEGAE AKPWYEPIYL GGVFQLEKGD RLSAEINRPD YLDFAESGQV YFGIIAL
45	102	CCL7 человека; зрелый
		QPVGINTSTT CCYRFINKKI PKQRLESYRR TTSSHCPREA VIFKTKLDKE ICADPTQKWV QDFMKHLDDK TQTPKL
50	103	CXCL5 человека; зрелый
		AGPAAAVLRE LRCVCLQTTQ GVHPKMISNL QVFAIGPQCS KVEVVASLKN GKEICLDPEA PFLKKVIQKI LDGGNKEN
55	104	CXCL9 человека; зрелый
		TPVVRKGRCS CISTNQGTH LQSLKDLKQF APSPSCEKIE IIATLKNQVQ TCLNPDSADV KELIKKWEKQ VSQKKKQKNG KKHQKKKVLK VRKSQRSRQK KTT
60	105	CXCL6 человека; зрелый
		GPVSAVLTEL RCTCLRVTLR VNPKTIGKLQ VFPAGPQCSK VEVVASLKN KQVCLDPEAP FLKKVIQKIL DSGNKK
65	106	MMP-7 человека;
		YSLFPNSPKW TSKVVTYRIV SYTRDLPHIT VDRLVSKALN MWGKEIPLHF RKVVWGTADI MIGFARGAHG DSYFPDGGN TLAHAFAPGT GLGGDAHFE

	зрелый	DERWTDGSSL GINFLYAATH ELGHSLGMGR SSDPNAVMPY TYGNQDPQNF KLSQDDIKGI QKLYGKRSNS RKK
5 10	107 ММР-9 человека; зрелый	MRTPRCGVPD LGRFQTFEGD LKWHHHNITY WIQNYSEDLP RAVIDDARFAR AFALWSAVTP LTFTRVYSRD ADIVIQFGVA EHGDBGYFDFG KDGLLAHAFP PGPGIQGDAH FDDDELWSLG KGVVVPTRFG NADGAACHFP FIFEGRSYSA CTTDGRSDGL PWCSTTANYD TDDREFGFCPS ERLYTQDGNA DGKPCQFPFI FQGQSYSACT TDGRSDGYRW CATTANYDRD KLFGFCPTRA DSTVMGGNSA GELCVFPPTF LGKEYSTCTS EGRGDGRLWC ATTSNFDSDK KWGFCPDQGY SLFLVAAHEF GHALGLDHSS VPEALMYPY RFTEGPPLHK DDVNGIRHLY GPRPEPEPRP PTTTTPOPTA PPTVCPTGPP TVHPSERPTA GPTGPPSAGP TGPPTAGPST ATTVPLSPVD DACNVNIFDA IAEIGNQLYL FKDGKYWRFS EGRGSRPQGP FLIADKWPAL PRKLDVVFEE RLSKKLFFFS GRQVWVYGA SVLGPRLDK LGLGADVAQV TGALRSGRGK MLLFSGRRLW RFDVKAQMVD PRSASEVDRM FPGVPLDTHD VFQYREKAYF CQDRFYWRVS SRSELNQVDQ VGyvTYDILQ CPED
15 20	108 ММР-2 человека; зрелый	APSPIIKFPG DVAPKTDKEL AVQYLNTFYG CPKESCNLFV LKDTLKKMQK FFGLPQTGDL DQNTIETMRK PRCGNPDVAN YNFFPRKPKW DKNQITYRII GYTPDLDPET VDDAFARAFQ VWSDVTPLEF SRIHDGEADI MINFGRWEHG DGYPFDGKDG LLAHAFAPGT GVGGDSSHFD DELWTLGEGQ VVRVKYGNAD GEYCKFPFLF NGKEYNSCTD TGRSDGFLWC STTYNFEKDG KYGFCPHEAL FTMGGNAEQ PCKFPFRFQG TSYDSCTEG RTDGYRWCCT TEDYDRDKKY GFCPETAMST VGGNSEGAPC VFPFTELGNK YESCTSAGRS DGKMWCAATA NYDDDRKWGF CPDQGYSLFL VAAHEFGHAM GLEHSQDPGA LMAPIYTYTK NFRLSQDDIK GIQELYGASP DIDLGTGPTP TLGPVTPEIC KQDIVFDGIA QIRGEIFFFK DRFIWRTVTP RDKPMGPLLIV ATFWEPEPEK IDAVYEAPQE EKAVFFAGNE YWIYSASTLE RGYPKPLTSL GLPPDVQRVD AAFNWSKNKK TYIFAGDKFW RYNEVKKKMD PGFPKLIADA WNAIPDNLDA VVDLQGGGHS YFFKGAYYK LENQSLKSVK FGSIKSDWLG C

25

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Five Prime Therapeutics, Inc.

<120> СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ С АНТИТЕЛАМИ,  
КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТ РЕЦЕПТОР КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО  
ФАКТОРА 1 (CSF1R)

30

<130> FPT-32814/WO-1/ORD

<150> US 61/778,706

<151> 2013-03-13

<150> US 61/767,989

<151> 2013-02-22

35

<150> US 61/695,641

<151> 2012-08-31

<160> 108

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

40

<211> 953

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly

45

1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp

20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser

RU 2718751 C2

		35		40		45											
		Ile	Leu	Ser	Thr	Asn	Asn	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Thr	Gly	Thr	Tyr	Arg
		50						55						60			
		Cys	Thr	Glu	Pro	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly	Gly	Ser	Ala	Ala	Ile	His	Leu
5		65					70					75					80
		Tyr	Val	Lys	Asp	Pro	Ala	Arg	Pro	Trp	Asn	Val	Leu	Ala	Gln	Glu	Val
						85					90					95	
		Val	Val	Phe	Glu	Asp	Gln	Asp	Ala	Leu	Leu	Pro	Cys	Leu	Leu	Thr	Asp
					100					105					110		
10		Pro	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Val	Ser	Leu	Val	Arg	Val	Arg	Gly	Arg	Pro
					115					120					125		
		Leu	Met	Arg	His	Thr	Asn	Tyr	Ser	Phe	Ser	Pro	Trp	His	Gly	Phe	Thr
		130						135						140			
		Ile	His	Arg	Ala	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser	Gln	Asp	Tyr	Gln	Cys	Ser	Ala
15		145					150					155					160
		Leu	Met	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Met	Ser	Ile	Ser	Ile	Arg	Leu	Lys	Val
						165					170					175	
		Gln	Lys	Val	Ile	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Leu	Thr	Leu	Val	Pro	Ala	Glu
					180					185					190		
20		Leu	Val	Arg	Ile	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	Gln	Ile	Val	Cys	Ser	Ala	Ser
					195					200					205		
		Ser	Val	Asp	Val	Asn	Phe	Asp	Val	Phe	Leu	Gln	His	Asn	Asn	Thr	Lys
		210						215							220		
		Leu	Ala	Ile	Pro	Gln	Gln	Ser	Asp	Phe	His	Asn	Asn	Arg	Tyr	Gln	Lys
25		225					230					235					240
		Val	Leu	Thr	Leu	Asn	Leu	Asp	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	His	Ala	Gly	Asn
						245					250					255	
		Tyr	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Asn	Val	Gln	Gly	Lys	His	Ser	Thr	Ser	Met
					260					265					270		
30		Phe	Phe	Arg	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Tyr	Leu	Asn	Leu	Ser	Ser	Glu	Gln
					275				280						285		
		Asn	Leu	Ile	Gln	Glu	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Gly	Leu	Asn	Leu	Lys	Val
		290						295					300				
		Met	Val	Glu	Ala	Tyr	Pro	Gly	Leu	Gln	Gly	Phe	Asn	Trp	Thr	Tyr	Leu
35		305					310					315					320
		Gly	Pro	Phe	Ser	Asp	His	Gln	Pro	Glu	Pro	Lys	Leu	Ala	Asn	Ala	Thr
						325					330					335	
		Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Arg	His	Thr	Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Pro	Arg	Leu
					340					345					350		
40		Lys	Pro	Ser	Glu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ser	Phe	Leu	Ala	Arg	Asn	Pro	Gly
					355				360					365			
		Gly	Trp	Arg	Ala	Leu	Thr	Phe	Glu	Leu	Thr	Leu	Arg	Tyr	Pro	Pro	Glu
		370					375					380					
		Val	Ser	Val	Ile	Trp	Thr	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Leu	Cys
45		385					390					395					400
		Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Pro	Gln	Pro	Asn	Val	Thr	Trp	Leu	Gln	Cys	Ser
					405						410					415	
		Gly	His	Thr	Asp	Arg	Cys	Asp	Glu	Ala	Gln	Val	Leu	Gln	Val	Trp	Asp

RU 2718751 C2

		420		425		430										
	Asp	Pro	Tyr	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Glu	Pro	Phe	His	Lys	Val	Thr
			435						440					445		
	Val	Gln	Ser	Leu	Leu	Thr	Val	Glu	Thr	Leu	Glu	His	Asn	Gln	Thr	Tyr
5			450						455					460		
	Glu	Cys	Arg	Ala	His	Asn	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Ser	Trp	Ala	Phe	Ile
	465					470					475				480	
	Pro	Ile	Ser	Ala	Gly	Ala	His	Thr	His	Pro	Pro	Asp	Glu	Phe	Leu	Phe
					485					490					495	
10	Thr	Pro	Val	Val	Val	Ala	Cys	Met	Ser	Ile	Met	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu
					500					505					510	
	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Gln	Lys	Pro	Lys	Tyr	Gln
					515					520					525	
	Val	Arg	Trp	Lys	Ile	Ile	Glu	Ser	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ser	Tyr	Thr	Phe
15			530						535					540		
	Ile	Asp	Pro	Thr	Gln	Leu	Pro	Tyr	Asn	Glu	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg
	545					550					555					560
	Asn	Asn	Leu	Gln	Phe	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys
					565						570					575
20	Val	Val	Glu	Ala	Thr	Ala	Phe	Gly	Leu	Gly	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Leu
					580					585					590	
	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	His	Ala	Asp	Glu	Lys
					595					600					605	
	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	Glu	Leu	Lys	Ile	Met	Ser	His	Leu	Gly	Gln	His
25										615				620		
	Glu	Asn	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	His	Gly	Gly	Pro	Val
	625					630							635			640
	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu
					645						650					655
30	Arg	Arg	Lys	Ala	Glu	Ala	Met	Leu	Gly	Pro	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gln
					660						665					670
	Asp	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	Asp	Tyr	Lys	Asn	Ile	His	Leu	Glu	Lys	Lys
					675						680					685
	Tyr	Val	Arg	Arg	Asp	Ser	Gly	Phe	Ser	Ser	Gln	Gly	Val	Asp	Thr	Tyr
35											695				700	
	Val	Glu	Met	Arg	Pro	Val	Ser	Thr	Ser	Ser	Asn	Asp	Ser	Phe	Ser	Glu
	705					710						715				720
	Gln	Asp	Leu	Asp	Lys	Glu	Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu
					725						730					735
40	Leu	His	Phe	Ser	Ser	Gln	Val	Ala	Gln	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala	Ser
					740						745					750
	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Val	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Leu	Thr
					755						760					765
	Asn	Gly	His	Val	Ala	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile
45											775					780
	Met	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Ile	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	Pro	Val
	785					790						795				800
	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asp	Cys	Val	Tyr	Thr	Val	Gln

RU 2718751 C2

				805					810					815		
	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Ser	Leu
				820					825					830		
5	Gly	Leu	Asn	Pro	Tyr	Pro	Gly	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Lys	Phe	Tyr	Lys
				835					840					845		
	Leu	Val	Lys	Asp	Gly	Tyr	Gln	Met	Ala	Gln	Pro	Ala	Phe	Ala	Pro	Lys
				850					855					860		
	Asn	Ile	Tyr	Ser	Ile	Met	Gln	Ala	Cys	Trp	Ala	Leu	Glu	Pro	Thr	His
				865					870					875		880
10	Arg	Pro	Thr	Phe	Gln	Gln	Ile	Cys	Ser	Phe	Leu	Gln	Glu	Gln	Ala	Gln
				885					890					895		
	Glu	Asp	Arg	Arg	Glu	Arg	Asp	Tyr	Thr	Asn	Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	Arg
				900					905					910		
15	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Leu	Glu	Glu	Glu	Ser	Ser
				915					920					925		
	Ser	Glu	His	Leu	Thr	Cys	Cys	Glu	Gln	Gly	Asp	Ile	Ala	Gln	Pro	Leu
				930					935					940		
	Leu	Gln	Pro	Asn	Asn	Tyr	Gln	Phe	Cys							
				945					950							
20	<210>	2														
	<211>	972														
	<212>	Белок														
	<213>	Homo sapiens														
	<400>	2														
25	Met	Gly	Pro	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Thr	Ala	Trp	His
	1			5							10				15	
	Gly	Gln	Gly	Ile	Pro	Val	Ile	Glu	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Leu	Val	Val
				20							25			30		
30	Lys	Pro	Gly	Ala	Thr	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Val	Gly	Asn	Gly	Ser	Val
				35							40			45		
	Glu	Trp	Asp	Gly	Pro	Pro	Ser	Pro	His	Trp	Thr	Leu	Tyr	Ser	Asp	Gly
				50				55						60		
	Ser	Ser	Ser	Ile	Leu	Ser	Thr	Asn	Asn	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Thr	Gly
				65				70				75				80
35	Thr	Tyr	Arg	Cys	Thr	Glu	Pro	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly	Gly	Ser	Ala	Ala
				85								90			95	
	Ile	His	Leu	Tyr	Val	Lys	Asp	Pro	Ala	Arg	Pro	Trp	Asn	Val	Leu	Ala
				100										110		
	Gln	Glu	Val	Val	Val	Phe	Glu	Asp	Gln	Asp	Ala	Leu	Leu	Pro	Cys	Leu
40				115										120		
	Leu	Thr	Asp	Pro	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Val	Ser	Leu	Val	Arg	Val	Arg
				130										135		140
	Gly	Arg	Pro	Leu	Met	Arg	His	Thr	Asn	Tyr	Ser	Phe	Ser	Pro	Trp	His
				145										150		155
45	Gly	Phe	Thr	Ile	His	Arg	Ala	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser	Gln	Asp	Tyr	Gln
				165										170		175
	Cys	Ser	Ala	Leu	Met	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Met	Ser	Ile	Ser	Ile	Arg
				180												185
																190

RU 2718751 C2

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val  
 195 200 205  
 Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys  
 210 215 220  
 5 Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn  
 225 230 235 240  
 Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg  
 245 250 255  
 10 Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His  
 260 265 270  
 Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser  
 275 280 285  
 Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser  
 290 295 300  
 15 Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp  
 325 330 335  
 20 Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala  
 340 345 350  
 Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu  
 355 360 365  
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg  
 370 375 380  
 25 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr  
 385 390 395 400  
 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr  
 405 410 415  
 30 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu  
 420 425 430  
 Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln  
 435 440 445  
 Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His  
 450 455 460  
 35 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn  
 465 470 475 480  
 Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp  
 485 490 495  
 40 Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu  
 515 520 525  
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro  
 530 535 540  
 45 Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser  
 545 550 555 560  
 Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu  
 565 570 575

RU 2718751 C2

Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala  
 580 585 590  
 Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp  
 595 600 605  
 5 Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala  
 610 615 620  
 Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu  
 625 630 635 640  
 10 Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly  
 645 650 655  
 Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu  
 660 665 670  
 Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser  
 675 680 685  
 15 Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu  
 690 695 700  
 Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val  
 705 710 715 720  
 20 Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser  
 725 730 735  
 Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu  
 740 745 750  
 Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe  
 755 760 765  
 25 Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val  
 770 775 780  
 Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala  
 785 790 795 800  
 30 Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg  
 805 810 815  
 Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr  
 820 825 830  
 Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile  
 835 840 845  
 35 Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys  
 850 855 860  
 Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe  
 865 870 875 880  
 40 Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu  
 885 890 895  
 Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu  
 900 905 910  
 Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser  
 915 920 925  
 45 Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu  
 930 935 940  
 Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala  
 945 950 955 960

RU 2718751 C2

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys  
 965 970

<210> 3  
 <211> 20  
 5 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 3  
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
 1 5 10 15  
 10 Gly Ser Thr Gly  
 20  
 <210> 4  
 <211> 19  
 <212> Белок  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 4  
 Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser  
 20 <210> 5  
 <211> 487  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5  
 25 Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
 20 25 30  
 Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser  
 30 35 40 45  
 Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
 50 55 60  
 Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu  
 65 70 75 80  
 35 Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val  
 85 90 95  
 Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp  
 100 105 110  
 Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro  
 40 115 120 125  
 Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr  
 130 135 140  
 Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala  
 145 150 155 160  
 45 Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val  
 165 170 175  
 Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu  
 180 185 190

RU 2718751 C2

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser  
 195 200 205  
 Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys  
 210 215 220  
 5 Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys  
 225 230 235 240  
 Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn  
 245 250 255  
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met  
 10 260 265 270  
 Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln  
 275 280 285  
 Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val  
 290 295 300  
 15 Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr  
 325 330 335  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu  
 20 340 345 350  
 Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly  
 355 360 365  
 Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu  
 370 375 380  
 25 Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys  
 385 390 395 400  
 Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser  
 405 410 415  
 Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp  
 30 420 425 430  
 Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr  
 435 440 445  
 Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr  
 450 455 460  
 35 Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile  
 465 470 475 480  
 Pro Ile Ser Ala Gly Ala His  
 485  
 <210> 6  
 40 <211> 719  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 6  
 Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly  
 45 1 5 10 15  
 Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
 20 25 30  
 Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser

RU 2718751 C2

		35		40		45											
		Ile	Leu	Ser	Thr	Asn	Asn	Ala	Thr	Phe	Gln	Asn	Thr	Gly	Thr	Tyr	Arg
		50						55						60			
		Cys	Thr	Glu	Pro	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly	Gly	Ser	Ala	Ala	Ile	His	Leu
5		65					70					75					80
		Tyr	Val	Lys	Asp	Pro	Ala	Arg	Pro	Trp	Asn	Val	Leu	Ala	Gln	Glu	Val
						85					90					95	
		Val	Val	Phe	Glu	Asp	Gln	Asp	Ala	Leu	Leu	Pro	Cys	Leu	Leu	Thr	Asp
					100					105					110		
10		Pro	Val	Leu	Glu	Ala	Gly	Val	Ser	Leu	Val	Arg	Val	Arg	Gly	Arg	Pro
					115					120					125		
		Leu	Met	Arg	His	Thr	Asn	Tyr	Ser	Phe	Ser	Pro	Trp	His	Gly	Phe	Thr
		130						135						140			
		Ile	His	Arg	Ala	Lys	Phe	Ile	Gln	Ser	Gln	Asp	Tyr	Gln	Cys	Ser	Ala
15		145					150					155					160
		Leu	Met	Gly	Gly	Arg	Lys	Val	Met	Ser	Ile	Ser	Ile	Arg	Leu	Lys	Val
						165					170					175	
		Gln	Lys	Val	Ile	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Leu	Thr	Leu	Val	Pro	Ala	Glu
					180					185					190		
20		Leu	Val	Arg	Ile	Arg	Gly	Glu	Ala	Ala	Gln	Ile	Val	Cys	Ser	Ala	Ser
					195					200					205		
		Ser	Val	Asp	Val	Asn	Phe	Asp	Val	Phe	Leu	Gln	His	Asn	Asn	Thr	Lys
		210						215							220		
		Leu	Ala	Ile	Pro	Gln	Gln	Ser	Asp	Phe	His	Asn	Asn	Arg	Tyr	Gln	Lys
25		225					230					235					240
		Val	Leu	Thr	Leu	Asn	Leu	Asp	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	His	Ala	Gly	Asn
						245					250					255	
		Tyr	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Asn	Val	Gln	Gly	Lys	His	Ser	Thr	Ser	Met
					260					265					270		
30		Phe	Phe	Arg	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Tyr	Leu	Asn	Leu	Ser	Ser	Glu	Gln
					275				280						285		
		Asn	Leu	Ile	Gln	Glu	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Gly	Leu	Asn	Leu	Lys	Val
		290						295					300				
		Met	Val	Glu	Ala	Tyr	Pro	Gly	Leu	Gln	Gly	Phe	Asn	Trp	Thr	Tyr	Leu
35		305					310					315					320
		Gly	Pro	Phe	Ser	Asp	His	Gln	Pro	Glu	Pro	Lys	Leu	Ala	Asn	Ala	Thr
						325					330					335	
		Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Arg	His	Thr	Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Pro	Arg	Leu
					340					345					350		
40		Lys	Pro	Ser	Glu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ser	Phe	Leu	Ala	Arg	Asn	Pro	Gly
					355				360					365			
		Gly	Trp	Arg	Ala	Leu	Thr	Phe	Glu	Leu	Thr	Leu	Arg	Tyr	Pro	Pro	Glu
		370					375					380					
		Val	Ser	Val	Ile	Trp	Thr	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Leu	Cys
45		385					390					395					400
		Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Pro	Gln	Pro	Asn	Val	Thr	Trp	Leu	Gln	Cys	Ser
					405						410					415	
		Gly	His	Thr	Asp	Arg	Cys	Asp	Glu	Ala	Gln	Val	Leu	Gln	Val	Trp	Asp

RU 2718751 C2

		420		425		430											
	Asp	Pro	Tyr	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Glu	Pro	Phe	His	Lys	Val	Thr	
			435					440					445				
	Val	Gln	Ser	Leu	Leu	Thr	Val	Glu	Thr	Leu	Glu	His	Asn	Gln	Thr	Tyr	
5			450					455					460				
	Glu	Cys	Arg	Ala	His	Asn	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Ser	Trp	Ala	Phe	Ile	
	465					470					475				480		
	Pro	Ile	Ser	Ala	Gly	Ala	His	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	
					485					490					495		
10	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
					500					505				510			
	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
			515					520					525				
	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
15			530					535					540				
	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
	545					550					555				560		
	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
					565						570				575		
20	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
					580					585				590			
	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
			595					600					605				
	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
25			610					615					620				
	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
	625					630					635				640		
	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
					645					650				655			
30	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
					660					665				670			
	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
			675					680					685				
	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
35			690					695					700				
	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
	705					710							715				
	<210>		7														
	<211>		506														
40	<212>		Белок														
	<213>		Macaca cynomolgus														
	<400>		7														
	Met	Gly	Pro	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Val	Thr	Ala	Trp	His	
	1				5						10				15		
45	Gly	Gln	Gly	Ile	Pro	Val	Ile	Glu	Pro	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Val	
					20					25				30			
	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Arg	Cys	Val	Gly	Asn	Gly	Ser	Val	
			35					40						45			

RU 2718751 C2

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly  
 50 55 60  
 Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg  
 65 70 75 80  
 5 Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala  
 85 90 95  
 Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala  
 100 105 110  
 Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu  
 10 115 120 125  
 Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg  
 130 135 140  
 Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His  
 145 150 155 160  
 15 Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln  
 165 170 175  
 Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg  
 180 185 190  
 Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val  
 20 195 200 205  
 Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys  
 210 215 220  
 Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn  
 225 230 235 240  
 25 Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg  
 245 250 255  
 Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His  
 260 265 270  
 Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser  
 30 275 280 285  
 Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser  
 290 295 300  
 Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn  
 305 310 315 320  
 35 Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp  
 325 330 335  
 Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala  
 340 345 350  
 Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu  
 40 355 360 365  
 Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg  
 370 375 380  
 Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr  
 385 390 395 400  
 45 Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr  
 405 410 415  
 Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu  
 420 425 430

RU 2718751 C2

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln  
435 440 445  
Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln  
450 455 460  
5 Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn  
465 470 475 480  
Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp  
485 490 495  
Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg  
10 500 505  
<210> 8  
<211> 740  
<212> Белок  
<213> Macaca cynomolgus  
15 <400> 8  
Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His  
1 5 10 15  
Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val  
20 20 25 30  
Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val  
35 40 45  
Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly  
50 55 60  
Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg  
25 65 70 75 80  
Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala  
85 90 95  
Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala  
100 105 110  
30 Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu  
115 120 125  
Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg  
130 135 140  
Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His  
35 145 150 155 160  
Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln  
165 170 175  
Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg  
180 185 190  
40 Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val  
195 200 205  
Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys  
210 215 220  
Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn  
45 225 230 235 240  
Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg  
245 250 255  
Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His

RU 2718751 C2

		260		265		270										
	Ala	Gly	Asn	Tyr	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Asn	Val	Gln	Gly	Lys	His	Ser
			275					280					285			
	Thr	Ser	Met	Phe	Phe	Arg	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser
5			290				295					300				
	Ser	Glu	Gln	Asn	Leu	Ile	Gln	Glu	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Gly	Leu	Asn
	305					310					315				320	
	Leu	Lys	Val	Met	Val	Glu	Ala	Tyr	Pro	Gly	Leu	Gln	Gly	Phe	Asn	Trp
					325					330					335	
10	Thr	Tyr	Leu	Gly	Pro	Phe	Ser	Asp	His	Gln	Pro	Glu	Pro	Lys	Leu	Ala
				340					345					350		
	Asn	Ala	Thr	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Arg	His	Thr	Phe	Thr	Leu	Ser	Leu
			355					360						365		
	Pro	Arg	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ser	Phe	Leu	Ala	Arg
15			370				375					380				
	Asn	Pro	Gly	Gly	Trp	Arg	Ala	Leu	Thr	Phe	Glu	Leu	Thr	Leu	Arg	Tyr
	385					390					395				400	
	Pro	Pro	Glu	Val	Ser	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ile	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr
					405					410					415	
20	Leu	Leu	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Pro	Gln	Pro	Asn	Val	Thr	Trp	Leu
				420					425					430		
	Gln	Cys	Ala	Gly	His	Thr	Asp	Arg	Cys	Asp	Glu	Ala	Gln	Val	Leu	Gln
			435					440					445			
	Val	Trp	Val	Asp	Pro	His	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Glu	Pro	Phe	Gln
25			450				455					460				
	Lys	Val	Thr	Val	Gln	Ser	Leu	Leu	Thr	Ala	Glu	Thr	Leu	Glu	His	Asn
	465					470					475				480	
	Gln	Thr	Tyr	Glu	Cys	Arg	Ala	His	Asn	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Ser	Trp
				485					490					495		
30	Ala	Phe	Ile	Pro	Ile	Ser	Ala	Gly	Ala	Arg	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser
				500					505					510		
	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
			515					520					525			
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
35			530				535					540				
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
	545					550					555				560	
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
				565					570					575		
40	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
				580					585					590		
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
			595					600					605			
	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
45			610				615					620				
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
	625					630					635				640	
	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val

RU 2718751 C2

645 650 655  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 660 665 670  
 5 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 675 680 685  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 690 695 700  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 705 710 715 720  
 10 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 725 730 735  
 Ser Pro Gly Lys  
 740  
 <210> 9  
 15 <211> 122  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 9  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 20 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 25 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 30 85 90 95  
 Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 35 <210> 10  
 <211> 111  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 10  
 40 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 45 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

RU 2718751 C2

```

65                70                75                80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
                85                90                95
Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
5                100                105                110
<210> 11
<211> 121
<212> Бѐлок
<213> Mus musculus
10 <400> 11
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1                5                10                15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
                20                25                30
15 Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
                35                40                45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
                50                55                60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
20 65                70                75                80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                90                95
Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
                100                105                110
25 Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
                115                120
<210> 12
<211> 111
<212> Бѐлок
30 <213> Mus musculus
<400> 12
Asp Val Val Val Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1                5                10                15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
35                20                25                30
Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
                35                40                45
Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
                50                55                60
40 Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65                70                75                80
Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
                85                90                95
Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
45                100                105                110
<210> 13
<211> 122
<212> Бѐлок

```

RU 2718751 C2

<213> Mus musculus  
 <400> 13  
 Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 5 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe  
 10 50 55 60  
 Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 15 Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp  
 100 105 110  
 Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 14  
 20 <211> 111  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 14  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 25 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 35 40 45  
 30 Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His  
 65 70 75 80  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn  
 35 85 90 95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 15  
 <211> 10  
 40 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 15  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile  
 1 5 10  
 45 <210> 16  
 <211> 17  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus

<400> 16  
 Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 5 <210> 17  
 <211> 13  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 17  
 10 Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 18  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 18  
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn  
 1 5 10 15  
 <210> 19  
 20 <211> 7  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 19  
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 25 1 5  
 <210> 20  
 <211> 9  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 30 <400> 20  
 His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr  
 1 5  
 <210> 21  
 <211> 10  
 35 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 21  
 Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His  
 1 5 10  
 40 <210> 22  
 <211> 17  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 22  
 45 Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 23

<211> 12  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 23  
 5 Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 24  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 10 <213> Mus musculus  
 <400> 24  
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn  
 1 5 10 15  
 <210> 25  
 15 <211> 7  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 25  
 Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 20 1 5  
 <210> 26  
 <211> 9  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 26  
 Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr  
 1 5  
 <210> 27  
 <211> 10  
 30 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 27  
 Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His  
 1 5 10  
 35 <210> 28  
 <211> 17  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 28  
 40 Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 29  
 <211> 13  
 45 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 29  
 Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser

RU 2718751 C2

1 5 10  
 <210> 30  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 5 <213> Mus musculus  
 <400> 30  
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn  
 1 5 10 15  
 <210> 31  
 10 <211> 7  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 <400> 31  
 Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 15 1 5  
 <210> 32  
 <211> 9  
 <212> Белок  
 <213> Mus musculus  
 20 <400> 32  
 Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr  
 1 5  
 <210> 33  
 <211> 449  
 25 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 33  
 30 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 40 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 45 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

RU 2718751 C2

145 150 155 160  
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175  
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
5 180 185 190  
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205  
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220  
10 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240  
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255  
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
15 260 265 270  
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285  
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300  
20 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320  
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335  
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
25 340 345 350  
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365  
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380  
30 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400  
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415  
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
35 420 425 430  
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445  
Lys  
<210> 34  
40 <211> 218  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Синтетическая  
45 <400> 34  
Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

RU 2718751 C2

		20		25		30										
	Gly	Asp	Asn	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
			35					40					45			
	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala
5		50					55					60				
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
	65					70					75				80	
	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Leu	Ser	Asn
					85					90					95	
10	Glu	Asp	Leu	Ser	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg
					100				105					110		
	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
			115					120					125			
	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
15		130					135					140				
	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
	145					150					155				160	
	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
					165					170					175	
20	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
					180				185					190		
	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
			195					200					205			
	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
25		210					215									
	<210>	35														
	<211>	448														
	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
30	<220>															
	<223>	Синтетическая														
	<400>	35														
	Glu	Ile	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
35	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe
				20					25					30		
	Asn	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35					40					45			
	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Thr	Asp	Val	Thr	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
40		50					55					60				
	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Arg	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70				75					80	
	Met	Asp	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
45	Ala	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly
					100				105					110		
	Gln	Gly	Thr	Ser	Ile	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
			115						120					125		

RU 2718751 C2

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 130 135 140

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

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

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 10 195 200 205

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

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
 260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 20 275 280 285

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

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

25 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 30 355 360 365

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

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

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 40 435 440 445

<210> 36  
 <211> 218  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность

45 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 36

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

RU 2718751 C2

1                    5                    10                    15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
                                  20                    25                    30  
 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 5                    35                    40                    45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
                                  50                    55                    60  
 Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp  
 65                    70                    75                    80  
 10 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys  
                                  85                    90                    95  
 Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg  
                                  100                    105                    110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 15                    115                    120                    125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
                                  130                    135                    140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145                    150                    155                    160  
 20 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
                                  165                    170                    175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
                                  180                    185                    190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 25                    195                    200                    205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                                  210                    215  
 <210> 37  
 <211> 449  
 30 <212> Бeлoк  
      <213> Искусственная последовательность  
      <220>  
      <223> Синтетическая  
      <400> 37  
 35 Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala  
      1                    5                    10                    15  
      Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
                                  20                    25                    30  
      Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met  
 40                    35                    40                    45  
      Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe  
                                  50                    55                    60  
      Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
      65                    70                    75                    80  
 45 Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                  85                    90                    95  
      Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp  
                                  100                    105                    110

RU 2718751 C2

	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
			115					120					125			
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
			130					135					140			
5	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
						150					155					160
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165						170					175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
10				180					185					190		
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
			195					200					205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
			210				215					220				
15	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro
					230						235					240
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245						250					255	
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
20				260					265					270		
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
			275					280					285			
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
			290				295					300				
25	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
						310					315					320
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
				325						330					335	
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
30				340					345					350		
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			355					360					365			
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
			370				375					380				
35	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
					390						395					400
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405						410					415	
	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
40				420					425					430		
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly
			435					440					445			
	Lys															
	<210>	38														
45	<211>	218														
	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															

<223> Синтетическая  
 <400> 38  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 5 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 10 Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His  
 65 70 75 80  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn  
 85 90 95  
 15 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 20 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 25 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 30 210 215  
 <210> 39  
 <211> 122  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 35 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 39  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 45 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

RU 2718751 C2

85 90 95  
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
5 115 120  
<210> 40  
<211> 122  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность  
10 <220>  
<223> Синтетическая  
<400> 40  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
15 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30  
Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
20 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
25 Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120  
30 <210> 41  
<211> 122  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Синтетическая  
35 <400> 41  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30  
40 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
45 65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp

RU 2718751 C2

		100		105		110													
		Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				115					120										
		<210>	42																
5		<211>	121																
		<212>	Белок																
		<213>	Искусственная последовательность																
		<220>																	
		<223>	Синтетическая																
10		<400>	42																
		Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser		
		1				5					10				15				
		Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe		
				20					25						30				
15		Asn	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
				35					40					45					
		Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Thr	Asp	Val	Thr	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe		
				50				55					60						
		Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
20		65				70					75				80				
		Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
					85					90					95				
		Ala	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly		
				100					105					110					
25		Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
				115					120										
		<210>	43																
		<211>	121																
		<212>	Белок																
30		<213>	Искусственная последовательность																
		<220>																	
		<223>	Синтетическая																
		<400>	43																
		Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser		
35		1				5					10				15				
		Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe		
				20					25						30				
		Asn	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
				35					40					45					
40		Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Thr	Asp	Val	Thr	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe		
				50				55					60						
		Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
		65				70					75				80				
		Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
45					85					90					95				
		Ala	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly		
				100					105					110					
		Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									

RU 2718751 C2

	115	120
	<210> 44	
	<211> 122	
	<212> Белок	
5	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
	<223> Синтетическая	
	<400> 44	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
10	1 5 10 15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr	
	20 25 30	
	Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
15	Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
20	85 90 95	
	Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp	
	100 105 110	
	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
25	<210> 45	
	<211> 122	
	<212> Белок	
	<213> Искусственная последовательность	
	<220>	
30	<223> Синтетическая	
	<400> 45	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
	1 5 10 15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr	
35	20 25 30	
	Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
	Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe	
	50 55 60	
40	Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp	
45	100 105 110	
	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
	<210> 46	

<211> 111  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Синтетическая  
 <400> 46  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 10 20 25 30  
 Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 15 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn  
 85 90 95  
 Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 20 100 105 110

<210> 47  
 <211> 111  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 25 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 47  
 Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 30 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 35 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn  
 85 90 95  
 40 Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 48  
 <211> 111  
 <212> Белок  
 45 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 48

RU 2718751 C2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
                   20                   25                   30  
 5 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
                   35                   40                   45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
                   50                   55                   60  
 10 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
       65                   70                   75                   80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys  
                   85                   90                   95  
 Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                   105                   110  
 15 <210> 49  
       <211> 111  
       <212> Белок  
       <213> Искусственная последовательность  
       <220>  
 20 <223> Синтетическая  
       <400> 49  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
 25                   20                   25                   30  
 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
                   35                   40                   45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
                   50                   55                   60  
 30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
       65                   70                   75                   80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys  
                   85                   90                   95  
 Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 35                   100                   105                   110  
       <210> 50  
       <211> 111  
       <212> Белок  
       <213> Искусственная последовательность  
 40 <220>  
       <223> Синтетическая  
       <400> 50  
 Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                   5                   10                   15  
 45 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
                   20                   25                   30  
 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
                   35                   40                   45

RU 2718751 C2

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

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

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

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

<210> 51  
10 <211> 111  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
<223> Синтетическая

15 <400> 51

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
25 65 70 75 80

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

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

30 <210> 52  
<211> 111  
<212> Белок  
<213> Искусственная последовательность  
<220>  
35 <223> Синтетическая  
<400> 52

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
40 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

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

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

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

RU 2718751 C2

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 53  
 <211> 449  
 5 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 53  
 10 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 15 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 20 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 25 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 30 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 35 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 40 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 45 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu



RU 2718751 C2

				180					185				190			
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
				195					200				205			
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
5				210					215				220			
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro
	225						230				235					240
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245							250					255
10	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
				260							265					270
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
				275							280					285
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
15				290							295					300
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
	305						310				315					320
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
				325							330					335
20	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
				340							345					350
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
				355							360					365
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
25				370							375					380
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385						390						395			400
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405							410					415
30	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
				420							425					430
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly
				435							440					445
	Lys															
35	<210>	55														
	<211>	449														
	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
40	<223>	Синтетическая														
	<400>	55														
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
	1			5						10				15		
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Asn
45				20						25				30		
	Tyr	Met	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
				35						40				45		
	Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Thr	Phe	Asn	Gln	Lys	Phe

RU 2718751 C2

	50					55						60				
	Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75				80	
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
5					85					90					95	
	Ala	Arg	Glu	Ser	Pro	Tyr	Phe	Ser	Asn	Leu	Tyr	Val	Met	Asp	Tyr	Trp
				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
			115					120					125			
10	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
	130					135						140				
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155				160	
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
15				165						170					175	
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			180						185					190		
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
			195					200					205			
20	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
	210					215						220				
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro
	225					230					235				240	
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
25				245						250					255	
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
			260						265					270		
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
			275					280					285			
30	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290					295						300				
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
	305					310					315				320	
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
35				325						330					335	
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340						345					350		
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
			355					360					365			
40	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370					375						380				
	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385					390					395				400	
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
45				405						410					415	
	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420						425					430		
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly

RU 2 718 751 C2

	435		440		445
	Lys				
	<210> 56				
	<211> 448				
5	<212> Белок				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<223> Синтетическая				
	<400> 56				
10	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser				
	1 5 10 15				
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe				
	20 25 30				
	Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met				
15	35 40 45				
	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe				
	50 55 60				
	Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr				
	65 70 75 80				
20	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
	85 90 95				
	Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly				
	100 105 110				
	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser				
25	115 120 125				
	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala				
	130 135 140				
	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val				
	145 150 155 160				
30	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala				
	165 170 175				
	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val				
	180 185 190				
	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His				
35	195 200 205				
	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly				
	210 215 220				
	Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser				
	225 230 235 240				
40	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg				
	245 250 255				
	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro				
	260 265 270				
	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala				
45	275 280 285				
	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val				
	290 295 300				
	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr				

RU 2718751 C2

	305				310					315					320	
	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr
					325					330					335	
	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
5				340						345					350	
	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
				355						360					365	
	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
				370						375					380	
10	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
				385						390						400
	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
				405						410						415
	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
15				420						425						430
	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys
				435						440						445
	<210>	57														
	<211>	448														
20	<212>	Белок														
	<213>	Искусственная последовательность														
	<220>															
	<223>	Синтетическая														
	<400>	57														
25	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
	1			5						10					15	
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe
				20						25					30	
	Asn	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
30				35						40					45	
	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Thr	Asp	Val	Thr	Val	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
				50				55					60			
	Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
				65				70				75				80
35	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90						95
	Ala	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly
				100						105						110
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
40				115						120						125
	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
				130						135						140
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
				145						150						155
	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
45				165						170						175
	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
				180						185						190

RU 2718751 C2

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly  
 210 215 220  
 5 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 10 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro  
 260 265 270  
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 290 295 300  
 15 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 305 310 315 320  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335  
 20 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 25 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 30 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445  
 <210> 58  
 <211> 449  
 35 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 58  
 40 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 45 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

RU 2718751 C2

	65				70					75				80		
	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90				95		
	Thr	Arg	Ala	Leu	Tyr	His	Ser	Asn	Phe	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Ser	Trp
5				100					105					110		
	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
				115					120					125		
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr
				130				135						140		
10	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
	145					150					155					160
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165						170						175
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
15				180					185							190
	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp
				195					200					205		
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr
				210				215						220		
20	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro
	225					230					235					240
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245							250					255
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp
25				260						265						270
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
				275					280							285
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
				290				295						300		
30	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
	305					310						315				320
	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys
				325						330						335
	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
35				340						345						350
	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
				355					360							365
	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
				370				375						380		
40	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
	385					390						395				400
	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405						410						415
	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
45				420						425						430
	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly
				435					440							445
	Lys															

<210> 59  
 <211> 449  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 5 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 59  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 10 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 15 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 20 Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 25 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 30 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 35 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 40 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 45 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys



RU 2718751 C2

	195		200		205
	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys				
	210		215		
	<210> 61				
5	<211> 218				
	<212> Белок				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<223> Синтетическая				
10	<400> 61				
	Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly				
	1 5 10 15				
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp				
	20 25 30				
15	Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro				
	35 40 45				
	Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala				
	50 55 60				
20	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser				
	65 70 75 80				
	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn				
	85 90 95				
	Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg				
	100 105 110				
25	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln				
	115 120 125				
	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr				
	130 135 140				
30	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser				
	145 150 155 160				
	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr				
	165 170 175				
	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys				
	180 185 190				
35	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro				
	195 200 205				
	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys				
	210 215				
	<210> 62				
40	<211> 218				
	<212> Белок				
	<213> Искусственная последовательность				
	<220>				
	<223> Синтетическая				
45	<400> 62				
	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly				
	1 5 10 15				
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr				

RU 2718751 C2

		20		25		30											
	Gly	Leu	Ser	Phe	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	
		35		40		45											
	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Thr	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	
5		50		55		60											
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
	65			70		75									80		
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys	
				85		90									95		
10	Glu	Leu	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	
				100		105									110		
	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	
				115		120									125		
	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	
15		130		135		140											
	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	
	145			150		155									160		
	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	
				165		170									175		
20	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	
				180		185									190		
	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	
				195		200									205		
	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
25		210		215													
	<210>	63															
	<211>	218															
	<212>	Белок															
	<213>	Искусственная последовательность															
30	<220>																
	<223>	Синтетическая															
	<400>	63															
	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
	1			5		10									15		
35	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Asn	Tyr	
				20		25									30		
	Gly	Leu	Ser	Phe	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	
				35		40									45		
	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Thr	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	
40				50		55									60		
	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	
	65			70		75									80		
	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Lys	
				85		90									95		
45	Glu	Leu	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	
				100		105									110		
	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	
				115		120									125		

RU 2718751 C2

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 5 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 10 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 64  
 <211> 218  
 15 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 64  
 20 Glu Ile Val Val 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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 25 35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 30 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 35 115 120 125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 40 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 45 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 65

<211> 218  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

5 <223> Синтетическая

<400> 65

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

10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

25 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

30 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

35 <210> 66

<211> 218  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

40 <223> Синтетическая

<400> 66

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

45 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

RU 2718751 C2

50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn  
 5 85 90 95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 10 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 15 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 20 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 67  
 <211> 158  
 <212> Белок  
 25 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 67  
 Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu  
 30 1 5 10 15  
 Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln  
 20 25 30  
 Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys  
 35 35 40 45  
 Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr  
 50 55 60  
 Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu  
 40 85 90 95  
 Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln  
 100 105 110  
 Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu  
 115 120 125  
 45 Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala  
 130 135 140  
 Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser  
 145 150 155

<210> 68  
 <211> 222  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 5 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 68  
 Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr  
 1 5 10 15  
 10 Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg Ser Arg Leu Gln  
 20 25 30  
 Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr  
 35 40 45  
 15 Glu Gly Val Phe Arg Ile Ala Asn Val Thr Arg Leu Gln Arg Ala Gln  
 50 55 60  
 Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu Val Ser Leu Ser  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly His Pro Ser Trp  
 85 90 95  
 20 Lys Tyr Leu Gln Glu Val Gln Thr Leu Leu Leu Asn Val Gln Gln Gly  
 100 105 110  
 Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu  
 115 120 125  
 25 Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu  
 130 135 140  
 Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys  
 145 150 155 160  
 Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro  
 165 170 175  
 30 Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala Ala Thr Gln Leu  
 180 185 190  
 Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly  
 195 200 205  
 Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu Leu Pro  
 35 210 215 220

<210> 69  
 <211> 25  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 40 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 69  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 45 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
 20 25  
 <210> 70  
 <211> 14

<212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 5 <400> 70  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 1 5 10  
 <210> 71  
 <211> 32  
 10 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 71  
 15 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
 20 25 30  
 <210> 72  
 20 <211> 11  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 25 <400> 72  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10  
 <210> 73  
 <211> 25  
 30 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 73  
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
 20 25  
 <210> 74  
 40 <211> 14  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 45 <400> 74  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 1 5 10  
 <210> 75

<211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 5 <223> Синтетическая  
 <400> 75  
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
 10 20 25 30  
 <210> 76  
 <211> 11  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 15 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 76  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10  
 20 <210> 77  
 <211> 25  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 25 <223> Синтетическая  
 <400> 77  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
 30 20 25  
 <210> 78  
 <211> 14  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 35 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 78  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly  
 1 5 10  
 40 <210> 79  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 45 <223> Синтетическая  
 <400> 79  
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu  
 1 5 10 15

RU 2718751 C2

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

<210> 80  
 <211> 11  
 5 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 80

10 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

<210> 81  
 <211> 23  
 <212> Белок  
 15 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 81

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys  
 20

<210> 82  
 <211> 15  
 25 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 82

30 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
 1 5 10 15

<210> 83  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 35 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 83

40 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 84  
 <211> 10  
 45 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая

<400> 84  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 1 5 10  
 <210> 85  
 5 <211> 23  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 10 <400> 85  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys  
 20  
 15 <210> 86  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 20 <223> Синтетическая  
 <400> 86  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 87  
 25 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 30 <400> 87  
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15  
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 25 30  
 35 <210> 88  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 40 <223> Синтетическая  
 <400> 88  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 1 5 10  
 <210> 89  
 45 <211> 23  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 <220>

<223> Синтетическая  
 <400> 89  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 5 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys  
 20  
 <210> 90  
 <211> 15  
 <212> Белок  
 10 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 90  
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
 15 1 5 10 15  
 <210> 91  
 <211> 32  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 20 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 91  
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15  
 25 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 25 30  
 <210> 92  
 <211> 10  
 <212> Белок  
 30 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 92  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 35 1 5 10  
 <210> 93  
 <211> 719  
 <212> Белок  
 <213> Искусственная последовательность  
 40 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 93  
 Ala Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val Glu Pro Gly  
 1 5 10 15  
 45 Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp  
 20 25 30  
 Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser  
 35 40 45

RU 2718751 C2

Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg  
 50 55 60  
 Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu  
 65 70 75 80  
 5 Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val  
 85 90 95  
 Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp  
 100 105 110  
 Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln  
 10 115 120 125  
 Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile  
 130 135 140  
 Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr  
 145 150 155 160  
 15 Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val  
 165 170 175  
 Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys  
 180 185 190  
 Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr  
 20 195 200 205  
 Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys  
 210 215 220  
 Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys  
 225 230 235 240  
 25 Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile  
 245 250 255  
 Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met  
 260 265 270  
 Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln  
 30 275 280 285  
 Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val  
 290 295 300  
 His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu  
 305 310 315 320  
 35 Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg  
 325 330 335  
 Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala  
 340 345 350  
 Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp  
 40 355 360 365  
 Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser  
 370 375 380  
 Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val Leu Phe Cys Asp Val  
 385 390 395 400  
 45 Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met Glu Cys Arg Gly His  
 405 410 415  
 Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln Val Trp Asn Asp Thr  
 420 425 430

RU 2718751 C2

His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp Lys Val Ile Ile Gln  
 435 440 445  
 Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn Met Thr Tyr Phe Cys  
 450 455 460  
 5 Lys Thr His Asn Ser Val Gly Asn Ser Ser Gln Tyr Phe Arg Ala Val  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 485 490 495  
 10 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 500 505 510  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 515 520 525  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 530 535 540  
 15 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 565 570 575  
 20 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 580 585 590  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 595 600 605  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 610 615 620  
 25 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 625 630 635 640  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 645 650 655  
 30 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 660 665 670  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 675 680 685  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 690 695 700  
 35 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 705 710 715  
 <210> 94  
 <211> 327  
 <212> Белок  
 40 <213> Искусственная последовательность  
 <220>  
 <223> Синтетическая  
 <400> 94  
 45 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

RU 2718751 C2

		35		40		45											
		Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
		50						55						60			
		Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
5		65						70						75			80
		Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
						85								90			95
		Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
						100								105			110
10		Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
						115								120			125
		Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
						130								135			140
		Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
15		145						150						155			160
		Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
						165								170			175
		Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
						180								185			190
20		Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
						195								200			205
		Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
						210								215			220
		Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
25		225						230						235			240
		Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
						245								250			255
		Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
						260								265			270
30		Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
						275								280			285
		Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
						290								295			300
		Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
35		305						310						315			320
		Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
						325											
		<210>				95											
		<211>				107											
40		<212>				Белок											
		<213>				Homo sapiens											
		<400>				95											
		Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		1				5					10					15	
45		Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
						20					25					30	
		Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
						35					40					45	

RU 2718751 C2

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
65 70 75 80

5 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 96  
10 <211> 183  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens  
<400> 96

Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln  
15 1 5 10 15

Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu  
20 20 25 30

Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met  
35 40 45

20 Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro  
50 55 60

Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu  
65 70 75 80

Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr  
25 85 90 95

Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg  
100 105 110

Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys  
115 120 125

30 Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala  
130 135 140

Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met  
145 150 155 160

Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser  
35 165 170 175

Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met  
180

<210> 97  
40 <211> 153  
<212> Белок  
<213> Homo sapiens  
<400> 97

Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys  
1 5 10 15

45 Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln  
20 25 30

Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln  
35 40 45

RU 2718751 C2

Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu  
 50 55 60  
 Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu  
 65 70 75 80  
 5 Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu  
 85 90 95  
 Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe  
 100 105 110  
 10 Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu  
 115 120 125  
 Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr  
 130 135 140  
 Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser  
 145 150  
 15 <210> 98  
 <211> 79  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 98  
 20 Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys  
 1 5 10 15  
 Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu  
 20 25 30  
 Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val  
 25 35 40 45  
 Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp  
 50 55 60  
 Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser  
 65 70 75  
 30 <210> 99  
 <211> 76  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 99  
 35 Gln Pro Asp Ala Ile Asn Ala Pro Val Thr Cys Cys Tyr Asn Phe Thr  
 1 5 10 15  
 Asn Arg Lys Ile Ser Val Gln Arg Leu Ala Ser Tyr Arg Arg Ile Thr  
 20 25 30  
 Ser Ser Lys Cys Pro Lys Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Ile Val Ala  
 40 35 40 45  
 Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Lys Gln Lys Trp Val Gln Asp Ser Met  
 50 55 60  
 Asp His Leu Asp Lys Gln Thr Gln Thr Pro Lys Thr  
 65 70 75  
 45 <210> 100  
 <211> 77  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens

RU 2718751 C2

<400> 100  
Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn  
1 5 10 15  
Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala  
5 20 25 30  
Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys  
35 40 45  
Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu  
50 55 60  
10 Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Pro  
65 70 75  
<210> 101  
<211> 157  
<212> Белок  
15 <213> Homo sapiens  
<400> 101  
Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val  
1 5 10 15  
Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg  
20 25 30  
Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu  
35 40 45  
Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe  
50 55 60  
25 Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile  
65 70 75 80  
Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala  
85 90 95  
Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys  
30 100 105 110  
Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys  
115 120 125  
Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe  
130 135 140  
35 Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu  
145 150 155  
<210> 102  
<211> 76  
<212> Белок  
40 <213> Homo sapiens  
<400> 102  
Gln Pro Val Gly Ile Asn Thr Ser Thr Thr Cys Cys Tyr Arg Phe Ile  
1 5 10 15  
Asn Lys Lys Ile Pro Lys Gln Arg Leu Glu Ser Tyr Arg Arg Thr Thr  
45 20 25 30  
Ser Ser His Cys Pro Arg Glu Ala Val Ile Phe Lys Thr Lys Leu Asp  
35 40 45  
Lys Glu Ile Cys Ala Asp Pro Thr Gln Lys Trp Val Gln Asp Phe Met

RU 2718 751 C2

```

        50                     55                     60
Lys His Leu Asp Lys Lys Thr Gln Thr Pro Lys Leu
65                     70                     75
<210> 103
5 <211> 78
   <212> Белок
   <213> Homo sapiens
   <400> 103
Ala Gly Pro Ala Ala Ala Val Leu Arg Glu Leu Arg Cys Val Cys Leu
10 1                     5                     10                     15
   Gln Thr Thr Gln Gly Val His Pro Lys Met Ile Ser Asn Leu Gln Val
       20                     25                     30
   Phe Ala Ile Gly Pro Gln Cys Ser Lys Val Glu Val Val Ala Ser Leu
       35                     40                     45
15 Lys Asn Gly Lys Glu Ile Cys Leu Asp Pro Glu Ala Pro Phe Leu Lys
   50                     55                     60
   Lys Val Ile Gln Lys Ile Leu Asp Gly Gly Asn Lys Glu Asn
65                     70                     75
<210> 104
20 <211> 103
   <212> Белок
   <213> Homo sapiens
   <400> 104
Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser Cys Ile Ser Thr Asn Gln
25 1                     5                     10                     15
   Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp Leu Lys Gln Phe Ala Pro
       20                     25                     30
   Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly
       35                     40                     45
30 Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala Asp Val Lys Glu Leu Ile
   50                     55                     60
   Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys Lys Lys Gln Lys Asn Gly
65                     70                     75                     80
   Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys Val Arg Lys Ser Gln Arg
35                     85                     90                     95
   Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr
       100
<210> 105
<211> 77
40 <212> Белок
   <213> Homo sapiens
   <400> 105
Gly Pro Val Ser Ala Val Leu Thr Glu Leu Arg Cys Thr Cys Leu Arg
1                     5                     10                     15
45 Val Thr Leu Arg Val Asn Pro Lys Thr Ile Gly Lys Leu Gln Val Phe
       20                     25                     30
   Pro Ala Gly Pro Gln Cys Ser Lys Val Glu Val Val Ala Ser Leu Lys
       35                     40                     45

```

RU 2718751 C2

Asn Gly Lys Gln Val Cys Leu Asp Pro Glu Ala Pro Phe Leu Lys Lys  
 50 55 60  
 Val Ile Gln Lys Ile Leu Asp Ser Gly Asn Lys Lys Asn  
 65 70 75  
 5 <210> 106  
 <211> 173  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 106  
 10 Tyr Ser Leu Phe Pro Asn Ser Pro Lys Trp Thr Ser Lys Val Val Thr  
 1 5 10 15  
 Tyr Arg Ile Val Ser Tyr Thr Arg Asp Leu Pro His Ile Thr Val Asp  
 20 25 30  
 Arg Leu Val Ser Lys Ala Leu Asn Met Trp Gly Lys Glu Ile Pro Leu  
 15 35 40 45  
 His Phe Arg Lys Val Val Trp Gly Thr Ala Asp Ile Met Ile Gly Phe  
 50 55 60  
 Ala Arg Gly Ala His Gly Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Asn  
 65 70 75 80  
 20 Thr Leu Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Leu Gly Gly Asp Ala  
 85 90 95  
 His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asp Gly Ser Ser Leu Gly Ile  
 100 105 110  
 Asn Phe Leu Tyr Ala Ala Thr His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Met  
 25 115 120 125  
 Gly His Ser Ser Asp Pro Asn Ala Val Met Tyr Pro Thr Tyr Gly Asn  
 130 135 140  
 Gly Asp Pro Gln Asn Phe Lys Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile  
 145 150 155 160  
 30 Gln Lys Leu Tyr Gly Lys Arg Ser Asn Ser Arg Lys Lys  
 165 170  
 <210> 107  
 <211> 614  
 <212> Белок  
 35 <213> Homo sapiens  
 <400> 107  
 Met Arg Thr Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Leu Gly Arg Phe Gln Thr  
 1 5 10 15  
 Phe Glu Gly Asp Leu Lys Trp His His His Asn Ile Thr Tyr Trp Ile  
 40 20 25 30  
 Gln Asn Tyr Ser Glu Asp Leu Pro Arg Ala Val Ile Asp Asp Ala Phe  
 35 40 45  
 Ala Arg Ala Phe Ala Leu Trp Ser Ala Val Thr Pro Leu Thr Phe Thr  
 50 55 60  
 45 Arg Val Tyr Ser Arg Asp Ala Asp Ile Val Ile Gln Phe Gly Val Ala  
 65 70 75 80  
 Glu His Gly Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly Leu Leu Ala  
 85 90 95

RU 2718751 C2

His Ala Phe Pro Pro Gly Pro Gly Ile Gln Gly Asp Ala His Phe Asp  
 100 105 110  
 Asp Asp Glu Leu Trp Ser Leu Gly Lys Gly Val Val Val Pro Thr Arg  
 115 120 125  
 5 Phe Gly Asn Ala Asp Gly Ala Ala Cys His Phe Pro Phe Ile Phe Glu  
 130 135 140  
 Gly Arg Ser Tyr Ser Ala Cys Thr Thr Asp Gly Arg Ser Asp Gly Leu  
 145 150 155 160  
 Pro Trp Cys Ser Thr Thr Ala Asn Tyr Asp Thr Asp Asp Arg Phe Gly  
 10 165 170 175  
 Phe Cys Pro Ser Glu Arg Leu Tyr Thr Gln Asp Gly Asn Ala Asp Gly  
 180 185 190  
 Lys Pro Cys Gln Phe Pro Phe Ile Phe Gln Gly Gln Ser Tyr Ser Ala  
 195 200 205  
 15 Cys Thr Thr Asp Gly Arg Ser Asp Gly Tyr Arg Trp Cys Ala Thr Thr  
 210 215 220  
 Ala Asn Tyr Asp Arg Asp Lys Leu Phe Gly Phe Cys Pro Thr Arg Ala  
 225 230 235 240  
 Asp Ser Thr Val Met Gly Gly Asn Ser Ala Gly Glu Leu Cys Val Phe  
 20 245 250 255  
 Pro Phe Thr Phe Leu Gly Lys Glu Tyr Ser Thr Cys Thr Ser Glu Gly  
 260 265 270  
 Arg Gly Asp Gly Arg Leu Trp Cys Ala Thr Thr Ser Asn Phe Asp Ser  
 275 280 285  
 25 Asp Lys Lys Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu Phe Leu  
 290 295 300  
 Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Asp His Ser Ser  
 305 310 315 320  
 Val Pro Glu Ala Leu Met Tyr Pro Met Tyr Arg Phe Thr Glu Gly Pro  
 30 325 330 335  
 Pro Leu His Lys Asp Asp Val Asn Gly Ile Arg His Leu Tyr Gly Pro  
 340 345 350  
 Arg Pro Glu Pro Glu Pro Arg Pro Pro Thr Thr Thr Thr Pro Gln Pro  
 355 360 365  
 35 Thr Ala Pro Pro Thr Val Cys Pro Thr Gly Pro Pro Thr Val His Pro  
 370 375 380  
 Ser Glu Arg Pro Thr Ala Gly Pro Thr Gly Pro Pro Ser Ala Gly Pro  
 385 390 395 400  
 Thr Gly Pro Pro Thr Ala Gly Pro Ser Thr Ala Thr Thr Val Pro Leu  
 40 405 410 415  
 Ser Pro Val Asp Asp Ala Cys Asn Val Asn Ile Phe Asp Ala Ile Ala  
 420 425 430  
 Glu Ile Gly Asn Gln Leu Tyr Leu Phe Lys Asp Gly Lys Tyr Trp Arg  
 435 440 445  
 45 Phe Ser Glu Gly Arg Gly Ser Arg Pro Gln Gly Pro Phe Leu Ile Ala  
 450 455 460  
 Asp Lys Trp Pro Ala Leu Pro Arg Lys Leu Asp Ser Val Phe Glu Glu  
 465 470 475 480

RU 2718751 C2

Arg Leu Ser Lys Lys Leu Phe Phe Phe Ser Gly Arg Gln Val Trp Val  
 485 490 495  
 Tyr Thr Gly Ala Ser Val Leu Gly Pro Arg Arg Leu Asp Lys Leu Gly  
 500 505 510  
 5 Leu Gly Ala Asp Val Ala Gln Val Thr Gly Ala Leu Arg Ser Gly Arg  
 515 520 525  
 Gly Lys Met Leu Leu Phe Ser Gly Arg Arg Leu Trp Arg Phe Asp Val  
 530 535 540  
 Lys Ala Gln Met Val Asp Pro Arg Ser Ala Ser Glu Val Asp Arg Met  
 10 545 550 555 560  
 Phe Pro Gly Val Pro Leu Asp Thr His Asp Val Phe Gln Tyr Arg Glu  
 565 570 575  
 Lys Ala Tyr Phe Cys Gln Asp Arg Phe Tyr Trp Arg Val Ser Ser Arg  
 580 585 590  
 15 Ser Glu Leu Asn Gln Val Asp Gln Val Gly Tyr Val Thr Tyr Asp Ile  
 595 600 605  
 Leu Gln Cys Pro Glu Asp  
 610  
 <210> 108  
 20 <211> 631  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 108  
 Ala Pro Ser Pro Ile Ile Lys Phe Pro Gly Asp Val Ala Pro Lys Thr  
 25 1 5 10 15  
 Asp Lys Glu Leu Ala Val Gln Tyr Leu Asn Thr Phe Tyr Gly Cys Pro  
 20 25 30  
 Lys Glu Ser Cys Asn Leu Phe Val Leu Lys Asp Thr Leu Lys Lys Met  
 35 40 45  
 30 Gln Lys Phe Phe Gly Leu Pro Gln Thr Gly Asp Leu Asp Gln Asn Thr  
 50 55 60  
 Ile Glu Thr Met Arg Lys Pro Arg Cys Gly Asn Pro Asp Val Ala Asn  
 65 70 75 80  
 Tyr Asn Phe Phe Pro Arg Lys Pro Lys Trp Asp Lys Asn Gln Ile Thr  
 35 85 90 95  
 Tyr Arg Ile Ile Gly Tyr Thr Pro Asp Leu Asp Pro Glu Thr Val Asp  
 100 105 110  
 Asp Ala Phe Ala Arg Ala Phe Gln Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu  
 115 120 125  
 40 Arg Phe Ser Arg Ile His Asp Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Asn Phe  
 130 135 140  
 Gly Arg Trp Glu His Gly Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly  
 145 150 155 160  
 Leu Leu Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Val Gly Gly Asp Ser  
 45 165 170 175  
 His Phe Asp Asp Asp Glu Leu Trp Thr Leu Gly Glu Gly Gln Val Val  
 180 185 190  
 Arg Val Lys Tyr Gly Asn Ala Asp Gly Glu Tyr Cys Lys Phe Pro Phe

RU 2718751 C2

		195		200		205											
	Leu	Phe	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Asn	Ser	Cys	Thr	Asp	Thr	Gly	Arg	Ser	
		210						215					220				
	Asp	Gly	Phe	Leu	Trp	Cys	Ser	Thr	Thr	Tyr	Asn	Phe	Glu	Lys	Asp	Gly	
5	225					230					235					240	
	Lys	Tyr	Gly	Phe	Cys	Pro	His	Glu	Ala	Leu	Phe	Thr	Met	Gly	Gly	Asn	
					245					250				255			
	Ala	Glu	Gly	Gln	Pro	Cys	Lys	Phe	Pro	Phe	Arg	Phe	Gln	Gly	Thr	Ser	
				260					265					270			
10	Tyr	Asp	Ser	Cys	Thr	Thr	Glu	Gly	Arg	Thr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Trp	Cys	
		275						280					285				
	Gly	Thr	Thr	Glu	Asp	Tyr	Asp	Arg	Asp	Lys	Lys	Tyr	Gly	Phe	Cys	Pro	
		290					295					300					
	Glu	Thr	Ala	Met	Ser	Thr	Val	Gly	Gly	Asn	Ser	Glu	Gly	Ala	Pro	Cys	
15	305					310					315				320		
	Val	Phe	Pro	Phe	Thr	Phe	Leu	Gly	Asn	Lys	Tyr	Glu	Ser	Cys	Thr	Ser	
				325						330					335		
	Ala	Gly	Arg	Ser	Asp	Gly	Lys	Met	Trp	Cys	Ala	Thr	Thr	Ala	Asn	Tyr	
				340					345					350			
20	Asp	Asp	Asp	Arg	Lys	Trp	Gly	Phe	Cys	Pro	Asp	Gln	Gly	Tyr	Ser	Leu	
		355					360						365				
	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	His	Glu	Phe	Gly	His	Ala	Met	Gly	Leu	Glu	His	
		370					375					380					
	Ser	Gln	Asp	Pro	Gly	Ala	Leu	Met	Ala	Pro	Ile	Tyr	Thr	Tyr	Thr	Lys	
25	385				390						395				400		
	Asn	Phe	Arg	Leu	Ser	Gln	Asp	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Gln	Glu	Leu	Tyr	
				405						410				415			
	Gly	Ala	Ser	Pro	Asp	Ile	Asp	Leu	Gly	Thr	Gly	Pro	Thr	Pro	Thr	Leu	
				420					425				430				
30	Gly	Pro	Val	Thr	Pro	Glu	Ile	Cys	Lys	Gln	Asp	Ile	Val	Phe	Asp	Gly	
		435						440					445				
	Ile	Ala	Gln	Ile	Arg	Gly	Glu	Ile	Phe	Phe	Phe	Lys	Asp	Arg	Phe	Ile	
		450				455						460					
	Trp	Arg	Thr	Val	Thr	Pro	Arg	Asp	Lys	Pro	Met	Gly	Pro	Leu	Leu	Val	
35	465					470					475				480		
	Ala	Thr	Phe	Trp	Pro	Glu	Leu	Pro	Glu	Lys	Ile	Asp	Ala	Val	Tyr	Glu	
				485						490				495			
	Ala	Pro	Gln	Glu	Glu	Lys	Ala	Val	Phe	Phe	Ala	Gly	Asn	Glu	Tyr	Trp	
				500					505				510				
40	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Thr	Leu	Glu	Arg	Gly	Tyr	Pro	Lys	Pro	Leu	Thr	
		515						520					525				
	Ser	Leu	Gly	Leu	Pro	Pro	Asp	Val	Gln	Arg	Val	Asp	Ala	Ala	Phe	Asn	
		530					535					540					
	Trp	Ser	Lys	Asn	Lys	Lys	Thr	Tyr	Ile	Phe	Ala	Gly	Asp	Lys	Phe	Trp	
45	545					550						555			560		
	Arg	Tyr	Asn	Glu	Val	Lys	Lys	Lys	Met	Asp	Pro	Gly	Phe	Pro	Lys	Leu	
				565						570				575			
	Ile	Ala	Asp	Ala	Trp	Asn	Ala	Ile	Pro	Asp	Asn	Leu	Asp	Ala	Val	Val	

	580		585		590
	Asp Leu Gln Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr				
	595		600		605
	Leu Lys Leu Glu Asn Gln Ser Leu Lys Ser Val Lys Phe Gly Ser Ile				
5	610		615		620
	Lys Ser Asp Trp Leu Gly Cys				
	625		630		

## (57) Формула изобретения

10 1. Способ снижения уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CXCL10, TNF- $\alpha$ , CCL7, CXCL5, CXCL9, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у индивида с неоплазией, включающий

15 введение пациенту количества антитела, эффективного для снижения уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9,

20 где антитело связывается с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) человека,

где антитело блокирует связывание колониестимулирующего фактора 1 (CSF1) человека с CSF1R человека и блокирует связывание IL-34 человека с CSF1R человека,

25 где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46; и

б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:60.

30 2. Способ по п.1, включающий снижение уровня IL-6 и/или IL-1 $\beta$ .

3. Способ по п.2, включающий снижение уровня IL-6.

4. Способ по п.2, включающий снижение уровня IL-1 $\beta$ .

5. Способ лечения неоплазии, связанной с повышенным уровнем по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по

35 меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, включающий введение индивиду количества антитела, эффективного для снижения уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере

40 пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9,

где антитело связывается с рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) человека,

45 где антитело блокирует связывание CSF1 человека с CSF1R человека и блокирует связывание IL-34 человека с CSF1R человека,

где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID

NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46; и

б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:60.

5 6. Способ по п.5, в котором неоплазия связана с повышенным уровнем IL-6 и/или IL-β.

7. Способ по п.6, в котором неоплазия связана с повышенным уровнем IL-6.

8. Способ по п.6, в котором неоплазия связана с повышенным уровнем IL-1β.

9. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий определение у индивида  
10 уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, после введения антитела для определения снижения указанного уровня.

10. Способ по любому из пп.1-8, в котором антитело уменьшает количество CD16+  
15 моноцитов.

11. Способ по любому из пп.1-8, в котором антитело представляет собой гуманизированное антитело.

12. Способ по любому из пп.1-8, в котором антитело выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')<sub>2</sub>.

20 13. Способ по любому из пп.1-8, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46, и представляет собой IgG антитело.

14. Способ по п.13, где антитело представляет собой IgG4 антитело с заменой S241P по меньшей мере в одной константной области тяжелой цепи.

25 15. Способ снижения уровня по меньшей мере одного фактора, выбранного из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у индивида с неоплазией, включающий:

(а) определение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести,  
30 по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у индивида с неоплазией; и

(б) если уровень по меньшей мере одного из факторов у индивида повышен, введение индивиду антитела, которое связывается с CSF1R человека и блокирует связывание  
35 CSF1 человека с CSF1R человека и блокирует связывание IL-34 человека с CSF1R человека,

где антитело вводят в количестве, эффективном для снижения уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере  
40 мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9,

где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46; и

45 б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:60.

16. Способ по п.15, дополнительно включающий (с) определение у индивида уровня по меньшей мере одного фактора, выбранного из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5,

CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, после введения антитела для определения снижения указанного уровня.

17. Способ по п.15, в котором антитело представляет гуманизированное антитело.

18. Способ по п.15, в котором антитело выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')<sub>2</sub>.

5 19. Способ по п.15, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46, и представляет собой IgG антитело.

20. Способ по п.18, где антитело представляет собой IgG4 антитело с заменой S241P по меньшей мере в одной константной области тяжелой цепи.

10 21. Способ снижения уровня по меньшей мере одного фактора, выбранного из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у индивида с неоплазией, включающий:

(а) определение повышенного уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по 15 меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, у индивида с неоплазией; и

(b) введение индивиду антитела, которое связывается с CSF1R человека и блокирует связывание CSF1R человека с CSF1R человека и блокирует связывание IL-34 человека с CSF1R, 20

где антитело вводят в количестве, эффективном для снижения уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1β, 25 IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9,

где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46; и

30 б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:60.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий (с) определение у индивида уровня по меньшей мере одного фактора, выбранного из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, после введения антитела для определения снижения 35 указанного уровня.

23. Способ по п.21, в котором антитело представляет гуманизированное антитело.

24. Способ по п.21, в котором антитело выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')<sub>2</sub>.

25. Способ по п.21, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO:46, и представляет собой IgG антитело. 40

26. Способ по п.25, где антитело представляет собой IgG4 антитело с заменой S241P по меньшей мере в одной константной области тяжелой цепи.

27. Способ по п.15 или 21, в котором определенный или детектированный уровень по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, 45 по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти или десяти факторов, выбранных из IL-6, IL-1β, IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, является уровнем белка.

28. Способ по п.15 или 21, в котором уровень по меньшей мере одного фактора,

выбранного из IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, CCL2, CCL7, CXCL5, CXCL6, MMP-7, MMP-2 и MMP-9, определяют в образце крови индивида.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Id артикула	Цепка Л/Н	Англ. CDRH1																																															
		С0001	С0002	С0003	С0004	С0005	С0006	С0007	С0008	С0009	С0010	С0011	С0012	С0013	С0014	С0015	С0016	С0017	С0018	С0019	С0020	С0021	С0022	С0023	С0024	С0025	С0026	С0027	С0028	С0029	С0030	С0031	С0032	С0033	С0034	С0035	С0036	С0037	С0038	С0039	С0040	С0041	С0042	С0043	С0044	С0045	С0046	С0047	С0048
AB1	Р0301-LOH0	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB2	Р0301-LOH1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB3	Р0301-LOH2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB4	Р0301-L1H0	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB5	Р0301-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB6	Р0301-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	N	Y	M	I	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB7	Р0302-LOH1	E	I	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	F	N	I	H	W	V	R	Q	K	P	Q	Q				
AB8	Р0302-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	F	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB9	Р0302-L2H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	F	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB10	Р0302-LOH2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	F	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB11	Р0302-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	F	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB12	Р0302-L2H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	F	N	I	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB13	Р0311-LOH1	E	I	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	N	Q	G	K	Q			
AB14	Р0311-L1H1	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB15	Р0311-LOH2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				
AB16	Р0311-L1H2	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	P	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T	D	Y	N	M	H	W	V	R	Q	A	P	Q	Q				

ФИГ. 1А

Ид. интегр. Цели L/A	СДВ301 родительский	СДВ302	СДВ303	СДВ304	СДВ305	СДВ306	СДВ307	СДВ308	СДВ309	СДВ310	СДВ311	СДВ312	СДВ313	СДВ314	СДВ315	СДВ316	СДВ317	СДВ318	СДВ319	СДВ320
Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1	Ab1
Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2	Ab2
Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3	Ab3
Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4	Ab4
Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5	Ab5
Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6	Ab6
Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7	Ab7
Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8	Ab8
Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9	Ab9
Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10	Ab10
Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11	Ab11
Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12	Ab12
Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13	Ab13
Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14	Ab14
Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15	Ab15
Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16	Ab16

ФИГ. 1В

ID аппарата. Цепи Л/И Сабш0301 родителский аппарат А цеповые	Сабш0302 родителский аппарат В цеповые		Сабш0311 родителский аппарат С цеповые		OM OT CDS
	828	829	828	829	
AB1 H0301-L0H0	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	113
AB2 H0301-L0H1	S S L K S E D T A V Y Y C A R E	S S L K S E D T A V Y Y C A R E	S S L K S E D T A V Y Y C A R E	S S L K S E D T A V Y Y C A R E	112
AB3 H0301-L0H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	110
AB4 H0301-L1H0	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	109
AB5 H0301-L1H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	108
AB6 H0301-L1H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	107
Сабш0302 родителский аппарат В цеповые	828	829	828	829	106
AB7 H0302-L0H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	105
AB8 H0302-L1H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	104
AB9 H0302-L2H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	103
AB10 H0302-L0H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	102
AB11 H0302-L1H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	101
AB12 H0302-L2H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	100
Сабш0311 родителский аппарат С цеповые	828	829	828	829	99
AB13 H0311-L0H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	98
AB14 H0311-L1H1	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	97
AB15 H0311-L0H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	96
AB16 H0311-L1H2	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	S S L R S E D T A V Y Y C A R E	95

Фиг. 1С

Id клиента	Цели Л/Н	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27A	27B	27C	27D	28	29	30	31	32	33	34		
сАВ0301 родительский агентор D человека	АВ1 R0301-L0H0	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	G	D	N	Y	M	N
	АВ2 R0301-L0H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	G	D	N	Y	M	N
	АВ3 R0301-L0H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	G	D	N	Y	M	N
	АВ4 R0301-L1H0	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	G	D	N	Y	M	N
	АВ5 R0301-L1H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	G	D	N	Y	M	N
	АВ6 R0301-L1H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	G	D	N	Y	M	N
сАВ0302 родительский агентор E человека	АВ7 R0302-L0H1	D	V	V	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	E	M	N	
	АВ8 R0302-L1H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N		
	АВ9 R0302-L2H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N		
	АВ10 R0302-L0H2	F	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	E	M	N	
	АВ11 R0302-L1H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	E	M	N	
	АВ12 R0302-L2H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	E	M	N	
сАВ0311 родительский агентор F человека	АВ13 R0311-L0H1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N		
	АВ14 R0311-L1H1	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N		
	АВ15 R0311-L0H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N		
	АВ16 R0311-L1H2	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	M	N		

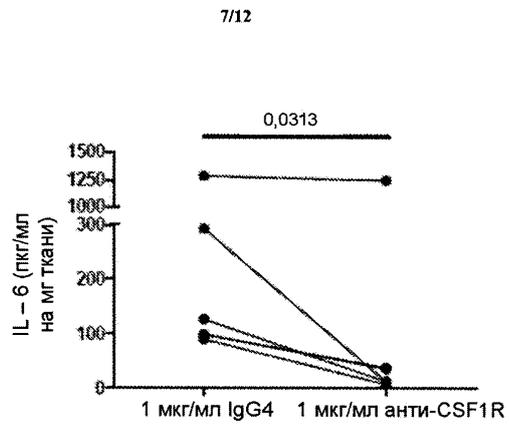
ФИГ. 2А

Id артикула	Цены L/H	33	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
сАВ0301 родительский акцентор D человека		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB1 h0301-L0H0		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB2 h0301-L0H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB3 h0301-L0H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB4 h0301-L1H0		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB5 h0301-L1H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB6 h0301-L1H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
сАВ0302 родительский акцентор E человека		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D
AB7 h0302-L0H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB8 h0302-L1H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB9 h0302-L2H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB10 h0302-L0H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB11 h0302-L1H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB12 h0302-L2H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
сАВ0311 родительский акцентор F человека		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	A	D
AB13 h0311-L0H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB14 h0311-L1H1		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB15 h0311-L0H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
AB16 h0311-L1H2		W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	K	L	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D

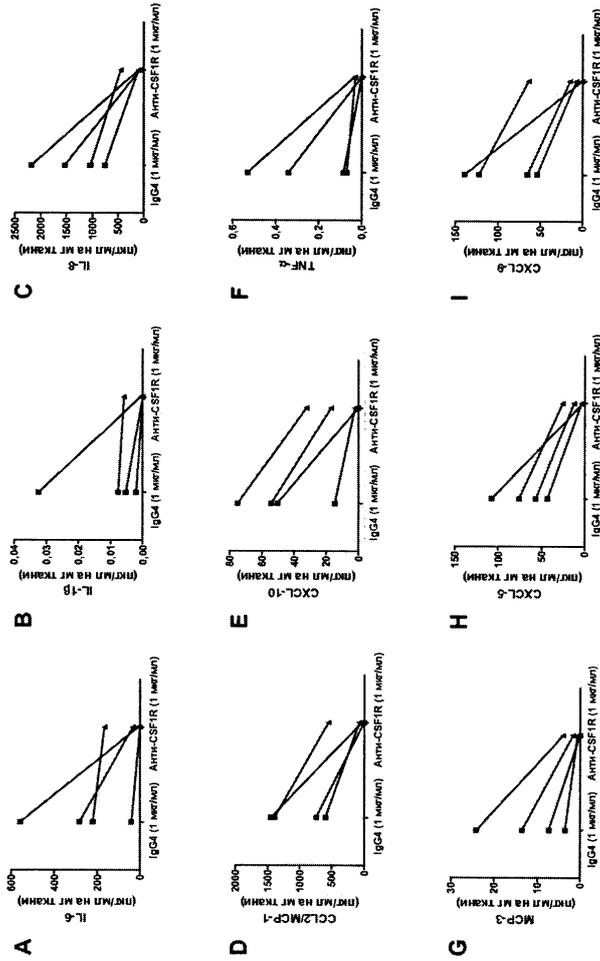
Фиг. 2В

id впитела. Цели Л/Н	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	Obs
сАВ0301 попителски сиктор D человека	АВ1	АВ2	АВ3	АВ4	АВ5	АВ6	АВ7	АВ8	АВ9	АВ10	АВ11	АВ12	сАВ0302 попителски сиктор E человека	ЕВ7	ЕВ8	ЕВ9	ЕВ10	ЕВ11	ЕВ12	сАВ0311 попителски сиктор F человека	АВ13	АВ14	АВ15	АВ16	АВ17	АВ18	АВ19	АВ20	АВ21	АВ22	АВ23	АВ24	АВ25	АВ26	АВ27	АВ28	АВ29	АВ30
AB1 R0361-L0H1	AB2 R0301-L0H2	AB3 R0361-L1HC	AB4 R0361-L1H1	AB5 R0361-L1H2	AB6 R0361-L1H2	AB7 R0362-L0H1	AB8 R0362-L1H1	AB9 R0362-L2H1	AB10 R0362-L0H2	AB11 R0362-L1H2	AB12 R0362-L2H2	AB13 R0311-L0H1	AB14 R0311-L1H1	AB15 R0311-L0H2	AB16 R0311-L1H2					AB17 R0311-L0H1	AB18 R0311-L1H1	AB19 R0311-L0H2	AB20 R0311-L1H2	AB21 R0311-L1H2	AB22 R0311-L1H2	AB23 R0311-L1H2	AB24 R0311-L1H2	AB25 R0311-L1H2	AB26 R0311-L1H2	AB27 R0311-L1H2	AB28 R0311-L1H2	AB29 R0311-L1H2	AB30 R0311-L1H2	AB31 R0311-L1H2	AB32 R0311-L1H2	81-84 46 46 47 47 47 12 85-88 48 49 50 48 49 50 14 89-92 51 52 52		
HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	HTLNIFSPVLEPFDADAVYCY	

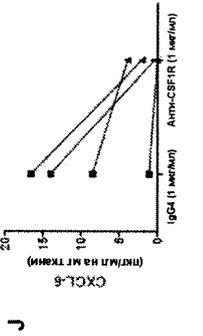
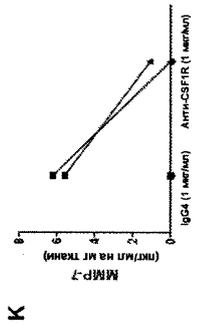
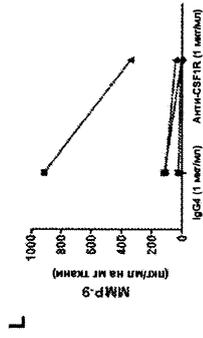
ФИГ. 2С



ФИГ. 3



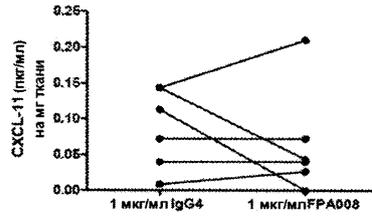
ФИГ. 4



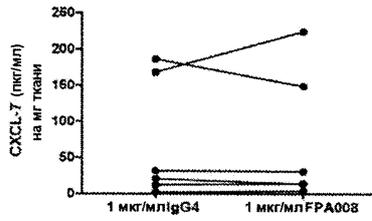
**ФИГ. 4 (прод.)**

10/12

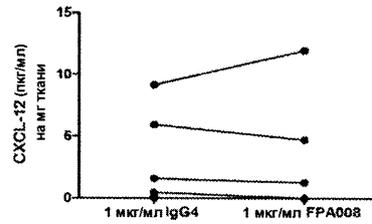
A



B



C



ФИГ. 5

