

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031177**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.11.30

(21) Номер заявки
201170205

(22) Дата подачи заявки
2009.07.15

(51) Int. Cl. **C07K 16/08 (2006.01)**

(54) АНТИТЕЛА, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУС ЧЕЛОВЕКА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **61/081,334**

(32) **2008.07.16**

(33) **US**

(43) **2011.08.30**

(86) **PCT/IB2009/006641**

(87) **WO 2010/007533 2010.01.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИНСТИТУТ ФОР РИСЕРЧ ИН
БАЙОМЕДИСИН (СН)**

(72) Изобретатель:
**Ланцабеккья Антонио, Маканьо
Аннализа (СН)**

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

(56) GERNA GIUSEPPE ET AL.: "Human cytomegalovirus serum neutralizing antibodies block virus infection of endothelial/epithelial cells, but not fibroblasts, early during primary infection". THE JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY APR 2008, vol. 89, no. Pt 4, April 2008 (2008-04), pages 853-865, XP002568886 ISSN: 0022-1317 the whole document
WO-A2-2007146024
WO-A2-2008084410

MACAGNO ANNALISA ET AL.: "Isolation of Human Monoclonal Antibodies That Potently Neutralize Human Cytomegalovirus Infection by Targeting Different Epitopes on the gH/gL/UL128-131A Complex" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 84, no. 2, January 2010 (2010-01), pages 1005-1013, XP009129527

MACH M. ET AL.: "Complex formation by human cytomegalovirus glycoproteins M (gpUL100) and N (gpUL73)" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 74, no. 24, December 2000 (2000-12), pages 11881-11892, XP002570045 ISSN: 0022-538X

(57) Изобретение относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которое является специфическим в отношении белка gB цитомегаловируса человека (чЦМВ) и нейтрализует инфекцию чЦМВ, способу лечения инфекции чЦМВ, выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, вектору экспрессии, клетке для экспрессии, композиции, нейтрализующей инфекцию чЦМВ, применению указанного антитела или фрагмента для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ, применению указанной нуклеиновой кислоты для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ, применению указанной композиции для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ, способу получения указанного антитела или фрагмента, включающему культивирование указанной клетки и выделение антитела или фрагмента.

031177 B1

031177 B1

По данной заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 61/081334, поданной 16 июля 2008 г., описание которой полностью включено в настоящий документ в качестве ссылки.

Уровень техники

Цитомегаловирус человека (чЦМВ) представляет собой широко распространенный патоген, который может вызывать тяжелую патологию у взрослых людей с угнетенным иммунитетом и при инфицировании плода, и он связан с хроническими заболеваниями, такими как атеросклероз. чЦМВ инфицирует множество типов клеток, включая фибробласты, эндотелиальные, эпителиальные и гематopoэтические клетки [1]. Разводимые *in vitro* ослабленные штаммы чЦМВ, разрабатываемые в качестве вакцин-кандидатов, потеряли тропизм к эндотелиальным клеткам, сохранив способность инфицировать фибробласты [2]. Считается, что клеточный тропизм чЦМВ контролируют два вирусных гликопротеиновых комплекса. Комплекс гликопротеинов, таких как gH, gL и gO, по-видимому, является необходимым для инфицирования фибробластов, в то время как комплекс gH, gL и белков, кодируемых генами UL131-UL128, принимает участие в инфицировании эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток и дендритных клеток [2-8].

Уже налажен промышленный выпуск гипериммунных глобулинов для профилактики цитомегаловирусной болезни людей, ассоциированной с трансплантацией, и полученные в последнее время данные указывают, что они обладают терапевтическим эффектом для беременных женщин [9]. Такой терапевтический подход ограничен низким количеством нейтрализующего антитела, которое может быть перенесено, и потому было бы очень желательно получить антитела человека (такие как моноклональные антитела человека) с высокой нейтрализующей способностью. Хотя некоторые антитела к gH, gB и генным продуктам UL128 и UL130 продемонстрировали *in vitro* нейтрализующую активность [7, 10, 11], и антитело к gH оценивалось путем проведения клинических испытаний (которые были прекращены из-за отсутствия терапевтических эффектов), нейтрализующая способность выделенных до настоящего времени антител является невысокой. Нейтрализация этими антителами наблюдалась при концентрации антител в интервале значений от 0,5 до 20 мкг/мл. Кроме того, в современных методах обычно измеряют нейтрализующую способность анти-чЦМВ антител с использованием фибробластов в качестве клеток-мишеней. Однако известно, что чЦМВ также вызывает патологию путем инфицирования других типов клеток, таких как эндотелиальные, эпителиальные клетки и лейкоциты. Известные антитела к UL128 и UL130 проявляют очень низкую способность к нейтрализации инфицирования эндотелиальных клеток [7] и, по-видимому, не существует никаких моноклональных антител, способных с высокой эффективностью нейтрализовать инфицирование нефибробластных клеток-мишеней.

Таким образом, существует потребность в антителах, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, в частности инфекцию чЦМВ нефибробластных клеток-мишеней с высокой эффективностью, а также в выявлении мишени (мишеней), с которыми связываются такие антитела.

Сущность изобретения

Изобретение основано частично на открытии новых антител, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ с высокой эффективностью, а также новых эпитопов, с которыми связываются антитела по изобретению. Соответственно в одном аспекте изобретение относится к антителу и его антигенсвязывающим фрагментам, обладающим высокой эффективностью при нейтрализации чЦМВ.

В одном варианте осуществления изобретение относится к моноклональному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом белка UL128 чЦМВ, причем антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ. В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом, образованным белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ или белками UL130 и UL131A чЦМВ, причем антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащим по меньшей мере одну последовательность участка, определяющего комплементарность ("CDR"), имеющего по меньшей мере 95% идентичности последовательности с любым из SEQ ID NO: 188-193, 204, 205, 210, 174-177, 149, 178, 65-70, 81-86, 97-102, 129-134, 145-150, 113, 161-164, 1-6, 17-22, 33-38, 49-54 или 114-118, причем антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к CDR1 тяжелой цепи, выбранному из группы, состоящей из SEQ ID NO: 188, 174, 65, 81, 97, 129, 145, 113, 1, 17, 33 и 49; CDR2 тяжелой цепи, выбранному из группы, состоящей из SEQ ID NO: 189, 204, 175, 66, 82, 98, 130, 146, 161, 2, 2, 18, 34, 50 и 114; и CDR3 тяжелой цепи, выбранному из группы, состоящей из SEQ ID NO: 190, 205, 210, 176, 67, 83, 99, 131, 147, 162, 3, 19, 35, 51 и 115, причем антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащим CDR1 легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 191, 177, 68, 84, 100, 132, 148, 163, 4, 20, 36, 52 и 116; CDR2 легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 192, 149, 69, 85, 101, 133, 5, 21, 37, 53 и 117; и CDR3 легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 193, 178, 70, 86, 102, 134, 150, 164, 6, 22, 38, 54 и 118, причем антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязыва-

[illegible]

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые нейтрализуют инфекцию эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток, клеток сетчатки, миелоидных клеток, дендритных клеток, фибробластов или мезенхимных стромальных клеток клиническим изолятом чЦМВ, где концентрация антитела, необходимая для 90% нейтрализации чЦМВ, составляет не более 1,2 мкг/мл. В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые нейтрализуют инфекцию эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток, клеток сетчатки, миелоидных клеток, дендритных клеток, фибробластов или мезенхимных стромальных клеток клиническим изолятом чЦМВ, где концентрация антитела, необходимая для 90% нейтрализации чЦМВ, составляет не более 10 мкг/мл, и где антителом является MSL-109 или 8F9.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащим по меньшей мере одну последовательность CDR, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с любым из SEQ ID NO: 216-221, 232-235, 149, 236, 246-251, 278-283, 296-301, 312, 316-321, 332, 336-341, 352, 360, 361 или 262-267, где антитело нейтрализует инфекцию ЧЦМВ.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащим CDR1 тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 216, 232, 246, 278, 296, 316, 336, 352, 360 и 262; CDR2 тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 217, 233, 247, 279, 297, 312, 317, 337 и 263; и CDR3 тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 218, 234, 248, 280, 298, 318, 332, 338 и 264, где антитело нейтрализует инфекцию ЧДМВ.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязы-

вающему фрагменту, содержащим CDR1 легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 219, 235, 249, 281, 299, 319, 339 и 265; CDR2 легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 220, 149, 250, 282, 300, 320, 340 и 266; и CDR3 легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 221, 236, 251, 283, 301, 321, 341, 361 и 267, где антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, где антитело содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 228, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 242, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 258, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 290, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 308, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 314, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 328, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 334, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 348, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 349; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 368; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 274, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275, и где антитело нейтрализует инфекцию чЦМВ.

Изобретение дополнительно относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, продуцируемым иммортализованным клоном В-клеток 8I21, 2C12, 8C15, 4N10, 11B12, 3G16, 4H9, 6B4, 10C6 или 6L3, депонированным в Advanced Biotechnology Center (ABC), Largo Rossana Benzi 10, 16132 Genoa (Италия), в соответствии с Будапештским договором, 9 июля 2008 г. (под номерами доступа PD 08005, PD 08007, PD 08006, PD 08009, PD 08011, PD 08012, PD 08013, PD 08004, PD 08014 и PD 08010 соответственно), и иммортализованным клоном В-клеток 7H3, депонированным 16 июля 2008 г. под номером доступа PD 08017. Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты с такой же аминокислотной последовательностью, что и экспрессируемые вышеупомянутыми депонированными иммортализованными В-клетками, также считаются входящими в объем изобретения.

В другом аспекте изобретение относится к молекуле нуклеиновой кислоты, содержащей полинуклеотид, кодирующий антитело или фрагмент антитела по изобретению, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ. В еще одном аспекте изобретение относится к клетке, экспрессирующей антитело по изобретению. В еще одном аспекте изобретение относится к выделенному или очищенному иммуногенному полипептиду, содержащему эпитоп, который связывается с антителом по изобретению.

Изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент, молекулу нуклеиновой кислоты по изобретению или иммуногенный полипептид по изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где первое антитело представляет собой антитело по изобретению, а второе антитело представляет собой антитело, которое нейтрализует инфекцию чЦМВ.

Применение антитела по изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента, нуклеиновой кислоты по изобретению, иммуногенного полипептида по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению (i) в производстве лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ, (ii) в вакцине или (iii) при диагностике инфекции чЦМВ также считается входящим в объем изобретения. В дополнение применение антитела по изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента для контроля качества вакцин против чЦМВ путем проверки присутствия в антигене указанной вакцины специфического эпитопа с правильной конформацией также считается входящим в объем изобретения.

В следующем аспекте изобретение относится к эпитопу, который специфически связывается с любым антителом по изобретению или его антигенсвязывающим фрагментом, для применения (i) в терапии, (ii) в производстве лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ, (iii) в качестве вакцины или (iv) при скрининге лигандов, способных нейтрализовать инфекцию чЦМВ.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 изображает окрашивание клеток НЕК293Т, трансфицированных генами чЦМВ UL128, UL130, UL131A, gH и gL, по отдельности или в разных комбинациях, типичными моноклональными антителами (15D8, 2C12 и 8I21).

Фиг. 2 изображает эксперименты по перекрестной конкурентности, в которых клетки НЕК293Т, трансфицированные геном чЦМВ gH (A) или gB (B), сначала инкубируют с немеченым антителом-конкурентом, а затем окрашивают биотинилированным анти-gH или анти-gB антителом.

Фиг. 3 изображает окрашивание клеток НЕК293Т, экспрессирующих ген UL128 VR1814 дикого типа или панмутированный (pan-mutated) ген UL128, моноклональным антителом 15D8 человека и неконкурентным анти-UL128 мышинным моноклональным антителом. Панмутированный ген UL128 содержит замещения последовательности VR1814 дикого типа известными вариантами, описанными для других клинических изолятов и лабораторных штаммов чЦМВ.

Подробное описание изобретения

Изобретение основано частично на открытии новых антител, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ с высокой эффективностью, а также новых эпитопов, с которыми связываются антитела по изобретению. Такие антитела являются желательными, поскольку для нейтрализации определенного количества вируса требуются лишь их низкие концентрации. Это способствует достижению высоких уровней защиты при введении меньших количеств антител. Соответственно в одном аспекте изобретение относится к нейтрализующему антителу и его антигенсвязывающим фрагментам, обладающим высокой эффективностью нейтрализации инфекции чЦМВ. Моноклональные антитела человека и иммортализованные клоны В-клеток, которые секретируют такие антитела, также включены в объем изобретения.

В используемом в настоящем документе значении термины "фрагмент", "антигенсвязывающий фрагмент" и "фрагмент антитела" используются взаимозаменяемо для обозначения любого фрагмента антитела по изобретению, который сохраняет антигенсвязывающую активность антител. Типичные примеры фрагментов антител включают, без ограничений, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

В используемом в настоящем документе значении термин "высокая эффективность" используется для описания антитела по изобретению или его антигенсвязывающего фрагмента, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC₉₀ менее чем примерно 2 мкг/мл (т.е. концентрация антитела, необходимая для 90% нейтрализации клинического изолята чЦМВ, составляет не более примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1 или 1,05 мкг/мл или меньше). В одном варианте осуществления антитело по настоящему изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₉₀, составляющую не более 1 мкг/мл (т.е. 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01 мкг/мл или меньше). В другом варианте осуществления антитело по настоящему изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент имеет IC₉₀, составляющую не более 0,16 мкг/мл (т.е. 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002 мкг/мл или меньше). В другом варианте осуществления антитело может нейтрализовать инфекцию чЦМВ при концентрации, составляющей не более 0,016 мкг/мл (т.е. при 0,015, 0,013, 0,01, 0,008, 0,005, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше). Это означает, что очень низкие концентрации антитела необходимы для 90% нейтрализации клинического изолята чЦМВ *in vitro* по сравнению с концентрацией известных антител, таких как MSL-109, 8F9 или 3E3, необходимой для нейтрализации такого же титра чЦМВ. Эффективность может быть измерена с помощью стандартного анализа нейтрализации, известного специалистам.

В одном варианте осуществления изобретение относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которое является специфическим в отношении белка gB цитомегаловируса человека (чЦМВ) и нейтрализует инфекцию чЦМВ, где антитело или фрагмент содержит:

(а) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, как определено в SEQ ID NO: 316, 317 и 318 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельного участка легкой цепи, как определено в SEQ ID NO: 319, 320 и 321 соответственно; или

(б) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, как определено в SEQ ID NO: 316, 317 и 332 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельного участка легкой цепи, как определено в SEQ ID NO: 319, 320 и 321 соответственно.

В другом варианте осуществления изобретение относится к выделенному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которое является специфическим в отношении белка gB цитомегаловируса человека (чЦМВ) и нейтрализует инфекцию чЦМВ, где антитело или фрагмент содержит:

(а) последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 328, и последовательность вариабельного участка легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 329, или

(b) последовательность переменного участка тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 334, и последовательность переменного участка легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 329.

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего изобретения может содержать переменные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 328 и 329 соответственно, SEQ ID NO: 334 и 329 соответственно.

Концентрация антитела настоящего изобретения, необходимая для 90% нейтрализации чЦМВ, может составлять 10, 1,2 мкг/мл или менее.

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего изобретения может представлять собой антитело человека, моноклональное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения инфекции чЦМВ, включающему введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-6.

Способ настоящего изобретения может включать введение второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое нейтрализует инфекцию чЦМВ.

Второе антитело, вводимое согласно способу настоящего изобретения, может являться специфическим в отношении белка UL128 чЦМВ, белка gH чЦМВ, белка gB чЦМВ, комбинации белков UL128/UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков gH/gL/UL128/UL130 чЦМВ или комбинации белков gM/gN чЦМВ.

Второе антитело, вводимое согласно способу настоящего изобретения, может содержать переменные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно, SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно, SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно, SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно, SEQ ID NO: 125 и 126 соответственно, SEQ ID NO: 200 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 208 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 212 и 213 соответственно, SEQ ID NO: 77 и 78 соответственно, SEQ ID NO: 141 и 142 соответственно, SEQ ID NO: 170 и 171 соответственно, SEQ ID NO: 93 и 94 соответственно, SEQ ID NO: 157 и 158 соответственно, SEQ ID NO: 109 и 110 соответственно, SEQ ID NO: 184 и 185 соответственно, SEQ ID NO: 242 и 243 соответственно, SEQ ID NO: 228 и 229 соответственно, SEQ ID NO: 258 и 259 соответственно, SEQ ID NO: 274 и 275 соответственно, SEQ ID NO: 290 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 294 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 357 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 308 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 314 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 367 и 368 соответственно или SEQ ID NO: 348 и 349 соответственно.

Антитела согласно способу настоящего изобретения могут вводиться последовательно или одновременно.

В другом варианте осуществления изобретение относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей последовательность переменного участка упомянутого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащей нуклеотидную последовательность, кодирующую упомянутый переменный участок или фрагмент.

Молекула нуклеиновой кислоты настоящего изобретения может содержать нуклеотидную последовательность, представленную последовательностями SEQ ID NO: 330, 335 или 331.

В другом варианте осуществления изобретение относится к вектору экспрессии, содержащему упомянутую молекулу нуклеиновой кислоты.

В другом варианте осуществления изобретение относится к клетке для экспрессии упомянутой выделенной молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей упомянутый вектор, содержащий промотор, способный экспрессировать упомянутую выделенную молекулу нуклеиновой кислоты.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, нейтрализующей инфекцию чЦМВ, содержащей терапевтически эффективное количество упомянутого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Композиция настоящего изобретения может содержать второе антитело или его антигенсвязывающий антиген фрагмент, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, где второе антитело является специфическим в отношении белка UL128 чЦМВ, белка gH чЦМВ, белка gB чЦМВ, комбинации белков UL128/UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков gH/gL/UL128/UL130 чЦМВ или комбинации белков gM/gN чЦМВ.

Упомянутое второе антитело может содержать переменные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно, SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно, SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно, SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно, SEQ ID NO: 125 и 126 соответственно, SEQ ID NO: 200 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 208 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 212 и 213 соответственно, SEQ ID NO: 77 и 78 соответственно, SEQ ID NO: 141 и 142 соответственно, SEQ ID NO: 170 и 171 соответственно, SEQ ID NO: 93 и 94 соответственно, SEQ ID NO: 157 и 158 соответственно, SEQ ID NO: 109 и 110 соответственно, SEQ ID NO: 184 и 185 соответственно, SEQ ID NO: 242 и 243 соответственно, SEQ ID NO: 228 и 229 соответственно, SEQ ID NO: 258 и 259 соответственно, SEQ ID NO: 274 и 275 соответственно, SEQ ID NO: 290 и 291

соответственно, SEQ ID NO: 294 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 357 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 308 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 314 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 367 и 368 соответственно или SEQ ID NO: 348 и 349 соответственно.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению упомянутого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

При осуществлении упомянутого применения дополнительно может использоваться второе антитело или его антигенсвязывающий антиген фрагмент, которое нейтрализует инфекцию чЦМВ, где второе антитело является специфическим в отношении белка UL128 чЦМВ, белка gH чЦМВ, белка gB чЦМВ, комбинации белков UL128/UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков gH/gL/UL128/UL130 чЦМВ или комбинации белков gM/gN чЦМВ.

Указанное второе антитело может содержать вариабельные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно, SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно, SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно, SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно, SEQ ID NO: 125 и 126 соответственно, SEQ ID NO: 200 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 208 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 212 и 213 соответственно, SEQ ID NO: 77 и 78 соответственно, SEQ ID NO: 141 и 142 соответственно, SEQ ID NO: 170 и 171 соответственно, SEQ ID NO: 93 и 94 соответственно, SEQ ID NO: 157 и 158 соответственно, SEQ ID NO: 109 и 110 соответственно, SEQ ID NO: 184 и 185 соответственно, SEQ ID NO: 242 и 243 соответственно, SEQ ID NO: 228 и 229 соответственно, SEQ ID NO: 258 и 259 соответственно, SEQ ID NO: 274 и 275 соответственно, SEQ ID NO: 290 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 294 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 357 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 308 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 314 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 367 и 368 соответственно или SEQ ID NO: 348 и 349 соответственно.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению упомянутой нуклеиновой кислоты для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению упомянутой композиции для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу получения упомянутого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий (i) культивирование упомянутой клетки и (ii) выделение антитела или фрагмента.

В одном варианте осуществления изобретение относится к антителу, например моноклональному антителу или моноклональному антителу человека, или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом белка UL128 чЦМВ и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC_{90} менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом, образованным белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC_{90} менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом, образованным белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC_{90} менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом, образованным белками UL130 и UL131A чЦМВ, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC_{90} менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом белка gH чЦМВ и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC_{90} менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом белка gB чЦМВ и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC_{90} менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15,

1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые связываются с эпитопом, образованным белками gM и gN чЦМВ, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ с IC₉₀ менее чем примерно 2 мкг/мл, например 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл или меньше.

Антитела по изобретению.

Изобретение относится к антителам, обладающим особенно высокой эффективностью нейтрализации чЦМВ. В используемом в настоящем документе значении "антитело, которое нейтрализует" представляет собой антитело, которое предотвращает, снижает, задерживает или препятствует способности патогена, например чЦМВ, инициировать и/или поддерживать инфекцию у хозяина. Антитела по изобретению и их антигенсвязывающие фрагменты способны нейтрализовать инфекцию чЦМВ нескольких видов клеток. В одном варианте осуществления антитело по изобретению нейтрализует инфекцию эпителиальных клеток, клеток сетчатки, эндотелиальных клеток, миелоидных клеток и дендритных клеток. Антитела по изобретению могут также нейтрализовать инфекцию чЦМВ фибробластов и мезенхимных стромальных клеток. Такие антитела могут быть использованы в качестве профилактических или терапевтических агентов в соответствующих рецептурах композиций или в качестве диагностических средств, как описано в настоящем документе.

Антитела по изобретению могут быть моноклональными антителами, антителами человека или рекомбинантными антителами. В одном варианте осуществления антитела по изобретению представляют собой моноклональные антитела, например моноклональные антитела человека. Изобретение также относится к фрагментам антител по изобретению, в частности фрагментам, которые сохраняют антигенсвязывающую активность антител и нейтрализуют инфекцию чЦМВ. Хотя описание, включая формулу изобретения, может в некоторых местах прямо указывать на фрагмент(ы) антитела, вариант(ы) и/или производное (производные) антител, следует понимать, что термин "антитело" или "антитело по изобретению" включает все категории антител, а именно фрагмент(ы) антитела, вариант(ы) и производное (производные) антител.

В одном варианте осуществления антитела по изобретению и их антигенсвязывающие фрагменты связываются с одним или несколькими белками чЦМВ. Антитела по изобретению могут связываться с эпитопом, образованным одним белком чЦМВ или комбинацией двух или более белков чЦМВ. Типичные примеры белков чЦМВ включают, без ограничений, продукты вирусных генов UL55 (гликопротеин оболочки В, "gB"), UL75 (гликопротеин оболочки Н, "gH"), UL100 (гликопротеин М, "gM"), UL73 (гликопротеин N, "gN"), UL115 (гликопротеин L, "gL"), UL74 (гликопротеин О, "gO"), UL128 (гликопротеин UL128, "UL128"), UL130 (гликопротеин UL130, "UL130") или UL131A (гликопротеин UL131A, "UL131A"). В одном варианте осуществления антитела по изобретению связываются с эпитопом, образованным одним белком чЦМВ. В другом варианте осуществления антитела связываются с эпитопом, образованным комбинацией 2, 3 или более белков чЦМВ.

В типичном варианте осуществления изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются с эпитопом белка UL128 чЦМВ или с эпитопом, образованным белками UL130 и UL131A чЦМВ, или с эпитопом, образованным белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, или с эпитопом, образованным белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, или с эпитопом белка gH чЦМВ или белка gB чЦМВ, или с эпитопом, образованным белками gM и gN чЦМВ.

В одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются с эпитопом UL128. В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются с эпитопом, образованным UL130 и UL131A. В используемом в настоящем документе значении эпитоп, образованный UL130 и UL131A, означает, что эпитоп может быть образован обоими белками UL130 и UL131A или может быть образован одним из двух белков, причем присутствие другого белка является необходимым для связывания антитела. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются с эпитопом, образованным UL128, UL130 и UL131A. В используемом в настоящем документе значении эпитоп, образованный UL128, UL130 и UL131A, означает, что эпитоп может быть образован всеми тремя белками (UL128, UL130 и UL131A) или может быть образован одним белком или несколькими белками, причем присутствие другого белка (белков) является необходимым для связывания антитела. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются с эпитопом, образованным gH, gL, UL128 и UL130. В используемом в настоящем документе значении эпитоп, образованный gH, gL, UL128 и UL130, означает, что эпитоп может быть образован всеми четырьмя белками (gH, gL, UL128 и UL130) или может быть образован одним белком или несколькими из четырех белков, причем присутствие другого белка (белков) является необходимым для связывания антитела. В другом варианте осуществления изобретение относится к антителу или фрагменту антитела, которые связываются с эпитопом, образованным gM и gN. В используемом в настоящем документе значении эпитоп, образованный gM и gN, означает, что эпитоп может

быть образован обоими gM и gN или может быть образован одним из двух белков, причем присутствие другого белка является необходимым для связывания антитела.

Были определены последовательности тяжелых цепей и легких цепей нескольких типичных примеров антител по изобретению, каждое из которых содержит три CDR в тяжелой цепи и три CDR в легкой цепи. Положения аминокислот CDR определялись в соответствии с системой нумерации IMGT [12, 13, 14]. Последовательности CDR, тяжелых цепей, легких цепей, а также последовательностей молекул нуклеиновых кислот, кодирующих CDR, тяжелые цепи, легкие цепи, раскрыты в списке последовательностей. В табл. 1 представлены SEQ ID NO для последовательностей шести CDR типичных примеров антител по изобретению. В табл. 2 и 3 представлены SEQ ID NO для последовательностей тяжелых и легких цепей соответственно, типичных примеров антител по изобретению и в табл. 4 представлены SEQ ID NO для последовательностей молекул нуклеиновых кислот, кодирующих CDR, тяжелые цепи и легкие цепи антител.

Таблица 1

Антитело	SEQ ID NO CDRH1, CDRH3, CDRH3	SEQ ID NO CDRL1, CDRL2, CDRL3
15D8	188, 189, 190	191, 192, 193
15D8 вариант 1	188, 204, 205	191, 192, 193
15D8 вариант 2	188, 189, 210	191, 192, 193
4N10	1, 2, 3	4, 5, 6
10F7	17, 18, 19	20, 21, 22
10P3	33, 34, 35	36, 37, 38
4I22	49, 50, 51	52, 53, 54
8L13	113, 114, 115	116, 117, 118
2C12	65, 66, 67	68, 69, 70
8C15	81, 82, 83	84, 85, 86
9I6	97, 98, 99	100, 101, 102
7B13	129, 130, 131	132, 133, 134
8J16	145, 146, 147	148, 149, 150
8I21	174, 175, 176	177, 149, 178
7I13	113, 161, 162	163, 149, 164
7H3	316, 317, 318	319, 320, 321
7H3 вариант 1	316, 317, 332	319, 320, 321
6B4	336, 337, 338	339, 340, 341
5F1	278, 279, 280	281, 282, 283
10C6	352, 279, 280	281, 282, 283
4H9	296, 297, 298	299, 300, 301
4H9 вариант 1	296, 312, 298	299, 300, 301
11B12	232, 233, 234	235, 149, 236
13H11	216, 217, 218	219, 220, 221
3G16	246, 247, 248	249, 250, 251
2B11	360, 279, 280	281, 282, 361
6L3	262, 263, 264	265, 266, 267

Таблица 2

Антитело	SEQ ID NO тяжелых цепей
15D8	200
15D8 вариант 1	208
15D8 вариант 2	212
4N10	13
10F7	29
10P3	45
4I22	61
8L13	125
2C12	77
8C15	93
9I6	109
7B13	141
8J16	157
8I21	184
7I13	170
7H3	328
7H3 вариант 1	334
6B4	348
5F1	290
5F1 вариант 1	294
10C6	357
4H9	308
4H9 вариант 1	314
11B12	242
13H11	228
3G16	258
2B11	367
6L3	274

Таблица 3

Антитело	SEQ ID NO легких цепей
15D8	201
15D8 вариант 1	201
15D8 вариант 2	213
4N10	14
10F7	30
10P3	46
4I22	62
8L13	126
2C12	78
8C15	94
9I6	110
7B13	142
8J16	158
8I21	185
7I13	171
7H3	329
7H3 вариант 1	329
6B4	349
5F1	291
5F1 вариант 1	291
10C6	291
4H9	309
4H9 вариант 1	309
11B12	243
13H11	229
3G16	259
2B11	368
6L3	275

Таблица 4

Антитело	SEQ ID NO нуклеиновых кислот, кодирующих CDR, тяжелых цепей, легких цепей и вариантов (CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3 и варианты; тяжелая цепь и варианты; и легкие цепи и варианты)
15D8	194-199 и 206, 207, 211; 202 и 209, 214; 203 и 215
4N10	7-12; 15; 16
10F7	23-28; 31; 32
10P3	39-44; 47; 48
4I22	55-60; 63; 64
8L13	119-124; 127; 128
2C12	71-76; 79; 80
8C15	87-92; 95; 96
9I6	103-108, 111, 112
7B13	135-140; 143; 144
8J16	151-156; 159; 160
8I21	179-182, 155, 183; 186; 187
7I13	165, 166, 167, 168, 155, 169; 172; 173
7H3	322-327 и 333; 330 и 335; 331
6B4	342-347; 350; 351
5F1	284-289; 292 и 295; 293
10C6	353-355, 287, 288, 356; 358; 359
4H9	302-307 и 313; 310 и 315; 311
11B12	237-240, 155, 241; 244; 245
13H11	222-227; 230; 231
3G16	252-257; 260; 261
2B11	362-364; 287, 365, 366; 369; 370
6L3	268-273; 276; 277

В одном варианте осуществления антитела или фрагменты антител по изобретению содержат одну или несколько CDR тяжелых или легких цепей типичных примеров антител по изобретению. В типичном варианте осуществления антитела или фрагменты антител по изобретению содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 188-193, 204-205, 210, 1-6, 17-22, 33-38, 49-54, 113-118, 65-70, 81-86, 97-102, 129-134, 145-150, 174-178 и 161-164.

В другом варианте осуществления антитела по изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность одной или нескольких из SEQ ID NO: 188-190, 204, 205, 210, 1-3, 17-19, 33-35, 49-51, 113-115, 65-67, 81-83, 97-99, 129-131, 145-147, 174-176, 161 или 162. Например, антитела по изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 188 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 189 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 190 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 188 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 204 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 205 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 188 в

качестве CDRH1, SEQ ID NO: 189 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 210 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 1 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 2 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 3 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 17 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 18 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 19 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 33 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 34 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 35 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 49 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 50 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 51 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 113 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 114 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 115 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 65 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 66 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 67 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 81 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 82 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 83 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 97 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 98 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 99 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 129 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 130 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 131 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 145 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 146 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 147 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 174 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 175 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 176 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 113 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 161 в качестве CDRH2 и SEQ ID NO: 162 в качестве CDRH3.

В еще одном варианте осуществления антитела по изобретению содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность одной или нескольких из SEQ ID NO: 191-193, 4-6, 20-22, 36-38, 52-54, 116-118, 68-70, 84-86, 100-102, 132-134, 148-150, 177, 178, 163 или 164. Например, антитела по изобретению содержат легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 191 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 192 в качестве CDRL2; SEQ ID NO: 193 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 4 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 5 в качестве CDRL2 и SEQ ID NO: 6 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 20 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 21 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 22 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 36 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 37 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 38 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 52 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 53 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 54 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 116 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 117 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 118 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 68 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 69 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 70 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 84 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 85 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 86 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 100 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 101 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 102 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 132 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 133 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 134 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 148 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 149 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 150 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 177 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 149 в качестве CDRL2, SEQ ID NO: 178 в качестве CDRL3; SEQ ID NO: 163 в качестве CDRL1, SEQ ID NO: 149 в качестве CDRL2 и SEQ ID NO: 164 в качестве CDRL3.

В еще одном варианте осуществления антитела по изобретению содержат тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере на 70% идентична таковой SEQ ID NO: 200, 208, 212, 13, 29, 45, 61, 125, 77, 93, 109, 141, 157, 184 или 170, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом белка UL128 чЦМВ и содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 200, 208 или 212, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 200, 208 или 212, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В другом варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками UL130 и UL131A чЦМВ, и содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61 или 125, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61 или 125, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, и содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 77, 93, 109, 141, 157 или 170, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 77, 93, 109, 141, 157 или 170, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В дополнительном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, и содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98%

или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 184, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 184, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления антитела по изобретению содержат легкую цепь с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере на 70% идентична таковой SEQ ID NO: 201, 213, 14, 30, 46, 62, 126, 78, 94, 110, 142, 158, 185 или 171, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ.

В одном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом белка UL128 чЦМВ и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 201 или 213, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 201 или 213, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В одном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками UL130 и UL131A чЦМВ, и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62 или 126, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62 или 126, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В другом варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 78, 94, 110, 142, 158 или 171, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 78, 94, 110, 142, 158 или 171, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В дополнительном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 185, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 185, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В другом варианте осуществления антитела или фрагменты антител по изобретению содержат одну или несколько CDR тяжелых или легких цепей типичных примеров антител по изобретению. В типичном варианте осуществления антитела или фрагменты антител по изобретению содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 316-321, 332, 336-341, 278-283, 352, 296-301, 312, 232-236, 149, 216-221, 246-251, 360, 361 и 262-267, и нейтрализуют инфекцию чЦМВ.

В еще одном варианте осуществления антитела по изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность одной или нескольких из SEQ ID NO: 316-318, 332, 336-338, 278-280, 352, 296-298, 312, 232-234, 216-218, 246-248, 360, 361 и 262-264. Например, антитела по изобретению содержат тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 316 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 317 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 318 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 316 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 317 в качестве CDRH2 и SEQ ID NO: 332 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 336 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 337 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 338 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 278 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 279 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 280 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 352 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 279 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 280 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 296 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 297 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 298 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 296 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 312 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 298 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 232 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 233 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 234 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 216 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 217 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 218 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 246 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 247 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 248 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 360 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 279 в качестве CDRH2, SEQ ID NO: 280 в качестве CDRH3; SEQ ID NO: 262 в качестве CDRH1, SEQ ID NO: 263 в качестве CDRH2 и SEQ ID NO: 264 в качестве CDRH3.

В еще одном варианте осуществления антитела по изобретению содержат легкую цепь, содержа-

В одном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом белка gB чЦМВ и содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 328, 334, 348, 290, 294, 308, 357, 314 или 367, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 328, 334, 348, 290, 294, 308, 357, 314 или 367, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В другом варианте осуществления антитело связывается с эпителиом, образованным белками gM и gN чЦМВ, и содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 274, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 274, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В одном варианте осуществления антитело связывается с эпитопом белка gB чЦМВ и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 329, 349, 291, 309 или 368, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 329, 349, 291, 309 или 368, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В другом варианте осуществления антитело связывается с эпитопом белка gH чЦМВ и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 243, 229 или 259, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 243, 229 или 259, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В другом варианте осуществления антитело связывается с эпитопом, образованным белками gM и gN чЦМВ, и содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 275, и нейтрализует инфекцию чЦМВ. В одном варианте осуществления антитело по изобретению содержит легкую цепь, имеющую последовательность, описанную в SEQ ID NO: 275, и нейтрализует инфекцию чЦМВ.

В одном варианте осуществления антитело по изобретению не является MSL-109, 8F9, 3E3 или

R551A. В другом варианте осуществления антитело по изобретению не является 1F11, 2F4, 5A2 или 6G4, раскрытыми в заявках США №№ 11/969104 и 12/174568.

Типичные примеры антител по изобретению включают, без ограничений, 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 2B11, 11B12, 13H11, 3G16 и 6L3.

Варианты 15D8, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, состоят из варианта тяжелой цепи, имеющего аминокислотную последовательность, описанную в SEQ ID NO: 208 ("15D8 вариант 1") и SEQ ID NO: 212 ("15D8 вариант 2"), и легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, описанную в SEQ ID NO: 213 (15D8 вариант 2). Последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие варианты тяжелой цепи, описаны в SEQ ID NO: 209 (15D8 вариант 1) и SEQ ID NO: 214 (15D8 вариант 2). Нуклеиновая кислота, кодирующая вариант легкой цепи, описана в SEQ ID NO: 215 (15D8 вариант 2). Таким образом, антитела, содержащие 15D8 варианты тяжелой цепи (SEQ ID NO: 208, 212) и вариант легкой цепи (SEQ ID NO: 213), которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, включены в объем изобретения.

В используемом в настоящем документе значении термин "15D8" используется для обозначения любого и/или всех вариантов 15D8, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, например с тяжелыми цепями, соответствующими SEQ ID NO: 208 и 212, и легкими цепями, соответствующими SEQ ID NO: 213.

Вариант 7H3, нейтрализующий инфекцию чЦМВ, состоит из тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, описанную в SEQ ID NO: 334 ("7H3 вариант 1"). Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариант тяжелой цепи, описана в SEQ ID NO: 335. Таким образом, антитела, содержащие вариант 7H3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 334), которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, включены в объем изобретения.

В используемом в настоящем документе значении термин "7H3" используется для обозначения любого и/или всех вариантов 7H3, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, например с тяжелыми цепями, соответствующими SEQ ID NO: 334.

Вариант 5F1, нейтрализующий инфекцию чЦМВ, состоит из тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, описанную в SEQ ID NO: 294 ("5F1 вариант 1"). Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариант тяжелой цепи, описана в SEQ ID NO: 295. Таким образом, антитела, содержащие вариант 5F1 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 294), которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, включены в объем изобретения.

В используемом в настоящем документе значении термин "5F1" используется для обозначения любого и/или всех вариантов 5F1, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, например с тяжелыми цепями, соответствующими SEQ ID NO: 294.

Вариант 4H9, нейтрализующий инфекцию чЦМВ, состоит из тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, описанную в SEQ ID NO: 314 ("4H9 вариант 1"). Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариант тяжелой цепи, описана в SEQ ID NO: 315. Таким образом, антитела, содержащие вариант 4H9 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 314), которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, включены в объем изобретения.

В используемом в настоящем документе значении термин "4H9" используется для обозначения любого и/или всех вариантов 4H9, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, например с тяжелыми цепями, соответствующими SEQ ID NO: 314.

В одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 15D8, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 15D8 вариант 1, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 15D8 вариант 2, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В еще одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 8I21, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина.

В еще одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 4N10, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 10F7, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 10P3, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 4I22, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 8L13, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина.

В еще одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 2C12, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 8C15, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 9I6, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 7B13, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 8J16, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 7I13, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина.

В еще одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 7H3, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 7H3 вариант 1, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 6B4, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 5F1, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 10C6, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 4H9, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 4H9 вариант 1, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 2B11, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина.

В еще одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 11B12, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 13H11, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В другом варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 3G16, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина. В еще одном варианте осуществления антитело по изобретению или его антигенсвязывающий фрагмент содержит все CDR антитела 6L3, указанные в табл. 1, и нейтрализует инфекцию чЦМВ в организме человека-хозяина.

Изобретение дополнительно относится к антителу или его фрагменту, которые связываются с эпитопом, способным связываться с антителом по изобретению или антителом, конкурирующим с антителом по изобретению.

Антитела по изобретению также включают гибридные молекулы антител, которые содержат один или несколько CDR из антитела по изобретению и один или несколько CDR из другого антитела к этому же эпитопу. В одном варианте осуществления такие гибридные антитела содержат три CDR из антитела по изобретению и три CDR из другого антитела к этому же эпитопу. Типичные примеры гибридных антител содержат i) три CDR легкой цепи из антитела по изобретению и три CDR тяжелой цепи из другого антитела к этому же эпитопу или ii) три CDR тяжелой цепи из антитела по изобретению и три CDR легкой цепи из другого антитела к этому же эпитопу.

В другом аспекте изобретение также включает последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие часть или все легкие и тяжелые цепи и CDR антител по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления последовательности нуклеиновых кислот в соответствии с изобретением включают последовательности нуклеиновых кислот, имеющие по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с нуклеиновыми кислотами, кодирующими тяжелую или легкую цепь антитела по изобретению. В другом варианте осуществления последовательность нуклеиновой кислоты по изобретению имеет последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей CDR тяжелой или легкой цепи антитела по изобретению. Например, последовательность нуклеиновой кислоты в соответствии с изобретением содержит последовательность, которая по меньшей мере на 75% идентична последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7-12, 15, 16, 23-28,

31, 32, 39-44, 47, 48, 55-60, 63, 64, 71-76, 79, 80, 87-92, 95, 96, 103-108, 111, 112, 119-124, 127, 128, 135-140, 143, 144, 151-156, 159, 160, 165-169, 172, 173, 179-183, 186, 187, 194-199, 202, 203, 206, 207, 209, 211, 214, 215, 222-227, 230, 231, 237-241, 244, 245, 252-257, 260, 261, 268-273, 276, 277, 284-289, 292, 293, 295, 302-307, 310, 311, 313, 315, 322-327, 330, 331, 333, 335, 342-347, 350, 351, 353-356, 358, 359, 362-364, 365, 366, 369 и 370. В одном варианте осуществления последовательность нуклеиновой кислоты в соответствии с изобретением содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности нуклеиновой кислоты вышеуказанных SEQ ID NO.

Вследствие избыточности генетического кода будут существовать варианты таких последовательностей, кодирующие те же самые аминокислотные последовательности. Эти варианты включены в объем изобретения.

Варианты антител, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, также включены в объем изобретения. Таким образом, варианты последовательностей, описанных в заявке, также включены в объем изобретения. Такие варианты включают природные варианты, образующиеся в результате соматических мутаций *in vivo* при иммунной реакции или *in vitro* при культивировании immortalized клонов В-клеток. Альтернативно, варианты могут возникнуть вследствие вырожденности генетического кода, как указывалось выше, или могут возникнуть вследствие ошибок при транскрипции или трансляции.

Дополнительные варианты последовательностей антител, обладающих повышенной аффинностью и/или активностью, могут быть получены с использованием методов, известных специалистам, и включены в объем изобретения. Например, аминокислотные замены могут быть использованы для получения антител с дополнительно повышенной аффинностью. Альтернативно оптимизация кодонов нуклеотидной последовательности может быть использована для повышения эффективности трансляции в системах экспрессии для продуцирования антител. Кроме того, полинуклеотиды, содержащие последовательность, оптимизированную по специфичности или нейтрализующей активности антитела путем применения метода направленной эволюции к любым последовательностям нуклеиновых кислот по изобретению, также входят в объем изобретения.

В одном варианте осуществления варианты последовательностей антител, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ, могут иметь 70% или более (т.е. 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99% или более) идентичности аминокислотных последовательностей с последовательностями, описанными в заявке. В некоторых вариантах осуществления такая идентичность последовательностей рассчитывается по отношению к полной длине ссылочной последовательности (т.е. последовательности, описанной в заявке). В некоторых дополнительных вариантах осуществления процент идентичности, указываемый в настоящем документе, определяется с помощью BLAST версии 2.1.3 с использованием параметров по умолчанию, установленных NCBI (National Center for Biotechnology Information) [матрица Blosom 62; штраф за открытие пробела=11 и штраф за продолжение пробела=1].

Кроме того, в объем изобретения включены векторы, например экспрессионные векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты в соответствии с изобретением. Клетки, трансформированные такими векторами, также включены в объем изобретения. Примеры таких клеток включают, без ограничений, эукариотические клетки, например дрожжевые клетки, животные клетки или растительные клетки. В одном варианте осуществления клетки принадлежат млекопитающему, например клетки человека, CHO, HEK293T, PER.C6, NS0, клетки миеломы или гибридомы.

Изобретение также относится к моноклональным антителам, которые связываются с эпитопом, способным связывать антитела по изобретению, включая, без ограничений, моноклональное антитело, выбранное из группы, состоящей из 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 11B12, 13H11, 3G16, 2B11 и 6L3.

Моноклональные и рекомбинантные антитела являются особенно пригодными для идентификации и очистки индивидуальных полипептидов или других антигенов, против которых они направлены. Антитела по изобретению дополнительно полезны тем, что они могут быть использованы в качестве реагентов для иммунологических анализов, радиоиммунологических анализов (RIA) или иммуноферментных твердофазных анализов (ELISA). Для такого применения антитела могут быть мечены аналитически детектируемым реагентом, таким как радиоизотоп, флуоресцентная молекула или фермент. Антитела также могут быть использованы для молекулярной идентификации и характеристики (картирования эпитопов) антигенов.

Антитела по изобретению могут быть связаны с лекарственным средством для доставки к месту лечения или связаны с детектируемой меткой для облегчения визуализации участка, содержащего представляющие интерес клетки, такие как клетки, инфицированные чЦМВ. Методы связывания антител с лекарственными средствами и детектируемыми метками хорошо известны специалистам, так же как и методы визуализации с использованием детектируемых меток. Меченые антитела могут быть использованы для проведения различных анализов с использованием разнообразных меток. Детектированию образования комплекса антитело-антиген между антителом по изобретению и представляющим интерес эпитопом (эпитоп чЦМВ) может способствовать присоединение детектируемого вещества к

антителу. Подходящие средства детектирования включают использование меток, таких как радионуклиды, ферменты, коферменты, люминофоры, хемилюминофоры, хромогены, субстраты или кофакторы ферментов, ингибиторы ферментов, комплексы простетических групп, свободные радикалы, частицы, красители и т.п. Примеры подходящих ферментов включают пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, β -галактозидазу или ацетилхолинэстеразу; примеры подходящих комплексов простетических групп включают стрептавидин/биотин и авидин/биотин; примеры подходящих флуоресцентных веществ включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин-флуоресцеин, хлорид дансила или фикоэритрин; примером люминесцентного вещества является люминол; примеры биолюминесцентных веществ включают люциферазу, люциферин и экворин; и примеры подходящих радиоактивных веществ включают ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или ^3H . Такие меченые реагенты могут быть использованы в различных хорошо известных анализах, таких как радиоиммунологические анализы, ферментные иммунологические анализы, например ELISA, флуоресцентные иммунологические анализы и т.п. (см., например, ссылки 15-18).

Антитело по изобретению может быть конъюгировано с терапевтическим фрагментом, таким как цитотоксин, терапевтический агент или ион радиоактивного металла или радиоизотоп. Примеры радиоизотопов включают, без ограничений, I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212, Bi-213, Pd-109, Tc-99, In-111 и т.п. Такие конъюгаты антител могут быть использованы для модификации определенной биологической реакции; фрагмент лекарственного средства не следует понимать как ограниченный классическими химическими терапевтическими агентами. Например, фрагмент лекарственного средства может быть белком или полипептидом, обладающим желательной биологической активностью. Такие белки могут включать, например, токсин, такой как абрин, рицин А, экзотоксин *Pseudomonas* или дифтерийный токсин.

Методики конъюгирования таких терапевтических фрагментов с антителами хорошо известны (см., например, Arnon et al. (1985) "Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy", в *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, ed. Reisfeld et al. (Alan R. Liss, Inc.), pp. 243-256; ed. Hellstrom et al. (1987) "Antibodies for Drug Delivery", в *Controlled Drug Delivery*, ed. Robinson et al. (2d ed; Marcel Dekker, Inc.), pp. 623-653; Thorpe (1985) "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review", в *Monoclonal Antibodies 84: Biological and Clinical Applications*, ed. Pinchera et al. pp. 475-506 (Editrice Kurtis, Milano, Italy, 1985); "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy", в *Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy*, ed. Baldwin et al. (Academic Press, New York, 1985), pp. 303-316; и Thorpe et al. (1982) *Immunol. Rev.* 62:119-158.

Альтернативно антитело может быть конъюгировано со вторым антителом с образованием гетероконъюгата антител, как описано в ссылке 19. В дополнение к этому могут быть использованы линкеры между метками и антителами по изобретению [20]. Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут быть непосредственно мечены радиоактивным йодом, индием, иттрием или другими радиоактивными частицами, известными специалистам [21]. Лечение может состоять из комбинации лечения конъюгированными и неконъюгированными антителами, которые вводят одновременно или последовательно [22, 23].

Антитела по изобретению также могут быть прикреплены к твердой подложке.

Дополнительно антитела по изобретению или функциональные фрагменты таких антител могут быть химически модифицированы путем образования ковалентных связей с полимером, например, для увеличения их периода полувыведения из циркуляции, например. Примеры полимеров и способов их присоединения к пептидам приведены в ссылках 24-27. В некоторых вариантах осуществления полимеры могут быть выбраны из полиоксиэтилированных полиолов и полиэтиленгликоля (ПЭГ). ПЭГ является растворимым в воде при комнатной температуре и имеет общую формулу $\text{R}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{O}-\text{R}$, где R может обозначать водород или защитную группу, такую как алкильная или алканольная группа. В одном варианте осуществления защитная группа может содержать от 1 до 8 атомов углерода. В дополнительном варианте осуществления защитной группой является метил. Символ n обозначает положительное целое число. В одном варианте осуществления n имеет значение в интервале от 1 до 1000. В другом варианте осуществления n имеет значение в интервале от 2 до 500. В одном варианте осуществления ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу от 1000 до 40000. В дополнительном варианте осуществления ПЭГ имеет молекулярную массу от 2000 до 20000. В еще одном варианте осуществления ПЭГ имеет молекулярную массу от 3000 до 12000. В одном варианте осуществления ПЭГ содержит по меньшей мере одну гидроксильную группу. В другом варианте осуществления ПЭГ содержит концевую гидроксильную группу. В еще одном варианте осуществления она представляет собой концевую гидроксильную группу, которая активируется для взаимодействия со свободной аминогруппой ингибитора. Однако следует понимать, что тип и количество реакционноспособных групп может меняться для обеспечения образования ковалентных связей ПЭГ/антитело по настоящему изобретению.

Водорастворимые полиоксиэтилированные полиолы также являются пригодными по настоящему изобретению. Они включают полиоксиэтилированный сорбит, полиоксиэтилированную глюкозу, полиоксиэтилированный глицерин (POG) и т.п. В одном варианте осуществления используется POG. Без

ограничения какой-либо теорией указано, что, поскольку глицериновая основная цепь полиоксиэтилированного глицерина является такой же цепью, которая встречается в природных условиях, например, у животных и людей, в моно-, ди-, триглицеридах, такая разветвленность не обязательно будет восприниматься организмом как чужеродный агент. В некоторых вариантах осуществления ПОГ имеет молекулярную массу в таком же интервале значений, что и ПЭГ. Структура ПОГ приведена в ссылке 28, а описание конъюгатов ПОГ/IL-2 приведено в ссылке 24.

Другой системой доставки лекарственного средства, которая может быть использована для увеличения периода полувыведения из циркуляции, являются липосомы. Методы приготовления систем доставки на основе липосом описаны в ссылках 29, 30 и 31. Другие системы доставки лекарственных средств известны специалистам и описаны, например, в ссылках 32 и 33.

Антитела по изобретению могут быть представлены в очищенной форме. Обычно антитело будет входить в состав композиции, которая, по существу, не содержит других полипептидов, например, в которой менее 90 мас.%, обычно менее 60 мас.% и чаще всего менее 50 мас.% композиции состоит из других полипептидов.

Антитела по изобретению могут быть иммуногенными в не принадлежащих человеку (или гетерологичных) организмах-хозяевах, например у мышей. В частности, антитела могут иметь идиотипическую детерминанту (idiotope), которая является иммуногенной в организмах хозяев, не принадлежащих человеку, но не в организме человека-хозяина. Антитела по изобретению для использования человеком включают антитела, которые не могут быть легко выделены из организмов хозяев, таких как мыши, козы, кролики, крысы, млекопитающие, не являющиеся приматами, и т.д., и обычно не могут быть получены путем гуманизации или у мышей с ксенотрансплантатами (хепо-mice).

Антитела по изобретению могут принадлежать к любому изотипу (например, IgA, IgG, IgM, т.е. α -, γ - или μ -тяжелая цепь), но обычно будут представлять собой IgG. В рамках изотипа IgG антитела могут принадлежать к подклассам IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Антитела по изобретению могут иметь легкую цепь κ или λ .

Получение антител.

Моноклональные антитела в соответствии с изобретением могут быть получены любыми способами, известными специалистам. Общая методика получения моноклональных антител с использованием гибридомной технологии хорошо известна [34, 35]. Предпочтительно используется альтернативный метод иммортализации EBV, описанный в ссылке 36.

Используя метод, описанный в ссылке 36, В-клетки, продуцирующие антитело по изобретению, могут быть трансформированы с помощью EBV в присутствии поликлонального активатора В-клеток. Трансформация с помощью EBV является стандартной методикой и может быть легко адаптирована с включением поликлональных активаторов В-клеток.

Дополнительные стимуляторы клеточного роста и дифференцировки могут быть необязательно добавлены на стадии трансформации для дополнительного увеличения эффективности. Такими стимуляторами могут быть цитокины, такие как IL-2 и IL-15. В одном аспекте IL-2 добавляют на стадии иммортализации для дополнительного увеличения эффективности иммортализации, но его использование не является существенным.

Иммортализованные В-клетки, полученные с использованием этих методов, могут быть затем культивированы с использованием методов, известных специалистам, и из них выделяются антитела.

Антитела по изобретению также могут быть получены путем культивирования отдельных клеток плазмы на культуральных микропланшетах с использованием способа, описанного в патентной заявке UK 0819376.5. Затем из культур отдельных клеток плазмы может быть экстрагирована РНК и может быть проведена ПЦР отдельных клеток с использованием методов, известных специалистам. Области VH и VL антител могут быть амплифицированы методом ОТ-ПЦР, секвенированы и клонированы в экспрессионный вектор, который затем трансфицируют в клетки HEK293T или другие клетки-хозяева. Клонирование нуклеиновой кислоты в экспрессионные векторы, трансфекция клеток-хозяев, культивирование трансфицированных клеток-хозяев и выделение продуцированного антитела могут быть осуществлены с использованием любых методов, известных специалистам.

Моноклональные антитела могут быть дополнительно очищены при необходимости с использованием фильтрации, центрифугирования и различных хроматографических методов, таких как ВЭЖХ или аффинная хроматография. Методики очистки моноклональных антител, включая методики получения антител для фармацевтического применения, хорошо известны специалистам.

Фрагменты моноклональных антител по изобретению могут быть получены из моноклональных антител методами, которые включают гидролиз ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или расщепление дисульфидных связей химическим восстановлением. Альтернативно фрагменты моноклональных антител могут быть получены путем клонирования и экспрессии части последовательностей тяжелых или легких цепей. "Фрагменты" антител могут включать фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv. Изобретение также охватывает одноцепочечные фрагменты Fv (scFv), выделенные из тяжелых и легких цепей моноклонального антитела по изобретению, например, изобретение включает scFv, со-

держаний CDR антитела по изобретению. Также включены мономеры и димеры тяжелых или легких цепей, а также одноцепочечные антитела, например одноцепочечный Fv, в котором вариабельные домены тяжелой и легкой цепей соединены пептидным линкером.

Для получения последовательностей ДНК, кодирующих антитела или фрагменты антител по настоящему изобретению, могут быть использованы стандартные методики молекулярной биологии. Желательные последовательности ДНК могут быть синтезированы полностью или частично с использованием методик олигонуклеотидного синтеза. При необходимости могут быть использованы методики сайт-специфического мутагенеза и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Любая подходящая система клетка-хозяин/вектор может быть использована для экспрессии последовательностей ДНК, кодирующих молекулы антител по настоящему изобретению или их фрагменты. Бактериальные, например *E. coli*, и другие микробиологические системы могут быть использованы частично для экспрессии фрагментов антител, таких как фрагменты Fab и F(ab')₂ и особенно фрагменты Fv и одноцепочечные фрагменты антител, например одноцепочечные Fv. Системы экспрессии на основе эукариотических, например, принадлежащих млекопитающим, клеток-хозяев могут быть использованы для продуцирования более крупных молекул антител, включая полные молекулы антител. Подходящие клетки-хозяева млекопитающих включают клетки CHO, HEK293T, PER.C6, NS0, миеломы или гибридомы.

Настоящее изобретение также относится к способу продуцирования молекулы антитела в соответствии с настоящим изобретением, включающему культивирование клетки-хозяина, содержащей вектор по настоящему изобретению, в условиях, подходящих для обеспечения экспрессии белка из ДНК, кодирующей молекулу антитела по настоящему изобретению, и выделение молекулы антитела.

Молекула антитела может содержать только полипептид тяжелой или легкой цепи, и в этом случае для трансфекции клеток-хозяев должна быть использована только последовательность, кодирующая полипептид тяжелой цепи или легкой цепи. Для получения продуктов, содержащих как тяжелые, так и легкие цепи, клеточная линия может быть трансфицирована двумя векторами, причем первый вектор кодирует легкую полипептидную цепь, а второй вектор кодирует тяжелую полипептидную цепь. Альтернативно может быть использован один вектор, который включает последовательности, кодирующие полипептиды легкой цепи и тяжелой цепи.

Альтернативно антитела в соответствии с изобретением могут быть получены путем i) экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты в соответствии с изобретением в клетке и ii) выделения экспрессируемого продукта антитела.

Дополнительно способ может включать iii) очистку антитела.

Скрининг и выделение В-клеток.

Трансформированные В-клетки могут быть подвергнуты скринингу для определения клеток, продуцирующих антитела с желательной антигенной специфичностью, и индивидуальные клоны В-клеток могут быть затем получены из позитивных клеток.

Стадия скрининга может быть проведена методом ELISA, окрашиванием тканей или клеток (включая трансфицированные клетки), методом анализа нейтрализации или одним из ряда других известных специалистам методов идентификации желательной антигенной специфичности. При анализе может осуществляться селекция на основании распознавания одного антигена или может осуществляться селекция на основании дополнительной желательной функции, например отбор нейтрализующих антител, а не просто антигенсвязывающих антител, отбор антител, которые могут изменять характеристики клеток-мишеней, такие как их сигнальные каскады, их форма, их скорость роста, их способность влиять на другие клетки, их реакция на воздействие других клеток или других реагентов или на изменение условий, их состояние дифференцировки и т.д.

Стадия клонирования для выделения индивидуальных клонов из смеси позитивных клеток может быть проведена с использованием предельного разбавления, микроманипуляции, осаждения отдельных клеток путем сортировки клеток или другим способом, известным специалистам.

Иммортализованные клоны В-клеток по изобретению могут быть использованы различными способами, например в качестве источника моноклональных антител, в качестве источника нуклеиновой кислоты (ДНК или мРНК), кодирующей моноклональное антитело, представляющее интерес для исследований, и т.д.

Изобретение относится к композиции, содержащей иммортализованные В-клетки памяти, причем клетки продуцируют антитела, обладающие высокой нейтрализующей эффективностью, специфические по отношению к ЧЦМВ, и антитела продуцируются в количестве ≥ 5 пг на клетку в день. Изобретение также относится к композиции, содержащей клоны иммортализованных В-клеток памяти, причем клоны продуцируют моноклональное антитело, обладающее высоким сродством, специфическое по отношению к ЧЦМВ, и антитело продуцируется в количестве ≥ 5 пг на клетку в день. Предпочтительно указанные клоны продуцируют моноклональное антитело с высокой эффективностью нейтрализации инфекции ЧЦМВ.

Типичные примеры иммортализованных клонов В-клеток в соответствии с изобретением вклю-

чают, без ограничений, 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 11B12, 13H11, 3G16, 2B11 и 6L3.

Эпитопы.

Как было указано выше, антитела по изобретению могут быть использованы для картирования эпитопов, с которыми они связываются. Авторы изобретения обнаружили, что некоторые антитела, нейтрализующие чЦМВ-инфекцию эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток, клеток сетчатки и дендритных клеток, направлены против эпитопов белка UL128 чЦМВ, эпитопов, образованных белками UL130 и UL131A чЦМВ, эпитопов, образованных белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, эпитопов, образованных белками gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH чЦМВ, или эпитопов, образованных белками gM и gN чЦМВ. Эпитопы, с которыми связываются антитела по изобретению, могут быть линейными (непрерывными) или конформационными (прерывистыми) и образованными одним белком чЦМВ или комбинацией 2, 3 или более белков чЦМВ.

Эпитопы, распознаваемые антителами по настоящему изобретению, могут использоваться в различных целях. Эпитоп и его мимотопы в очищенной или синтетической форме могут быть использованы для усиления иммунного ответа (т.е. в качестве вакцины или для продуцирования антител для другого применения) или для скрининга сыворотки пациента на антитела, иммунореактивные по отношению к эпитопу или его мимотопам. В одном варианте осуществления такой эпитоп или мимотоп, или антиген, содержащий такой эпитоп или мимотоп, могут быть использованы в качестве вакцины для усиления иммунного ответа. Антитела и фрагменты антител по изобретению также могут быть использованы в методах контроля качества вакцины. В частности, антитела могут быть использованы для проверки того, чтобы антиген в вакцине содержал специфический иммуногенный эпитоп с правильной конформацией.

Эпитоп может также использоваться для скрининга лигандов, которые связываются с указанным эпитопом. Такие лиганды включают, без ограничений, антитела, включая полученные от верблюдов, акул и других видов животных, фрагменты антител, пептиды, продукты технологии фагового дисплея, аптамеры, аднектины или фрагменты других вирусных или клеточных белков, которые могут блокировать эпитоп и, таким образом, предотвращать инфекцию. Такие лиганды включены в объем изобретения.

Рекомбинантная экспрессия.

Иммортализованные В-клетки памяти по изобретению также могут быть использованы в качестве источника нуклеиновой кислоты для клонирования генов антител для последующей рекомбинантной экспрессии. Экспрессия из рекомбинантных источников чаще используется в фармацевтических целях, чем экспрессия из В-клеток или гибридом, например, по причинам стабильности, воспроизводимости, простоты культивирования и т.д.

Таким образом, изобретение относится к способу получения рекомбинантной клетки, включающему стадии (i) получения одной или нескольких нуклеиновых кислот (например, генов тяжелой и/или легкой цепи) из клона В-клеток, которые кодируют представляющее интерес антитело; и (ii) вставки нуклеиновой кислоты в хозяина экспрессии для обеспечения экспрессии представляющего интерес антитела в данном хозяине.

Аналогично, изобретение относится к способу получения рекомбинантной клетки, включающему стадии (i) секвенирования нуклеиновой кислоты (кислот) из клона В-клеток, которые кодируют антитело, представляющее интерес; и (ii) использования информации о последовательности со стадии (i) для получения нуклеиновой кислоты (кислот) для вставки в хозяина экспрессии с целью обеспечения экспрессии антитела, представляющего интерес, в данном хозяине. Нуклеиновая кислота может, но не обязательно, быть подвергнута манипуляциям между стадиями (i) и (ii) для введения сайтов рестрикции, для изменения частоты использования кодонов и/или для оптимизации регуляторных последовательностей транскрипции и/или трансляции.

Изобретение также относится к способу получения рекомбинантной клетки, включающему стадию трансформации клетки-хозяина одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, которые кодируют моноклональное антитело, представляющее интерес, где нуклеиновые кислоты представляют собой нуклеиновые кислоты, полученные из иммортализованного клона В-клеток по изобретению.

Таким образом, процедуры получения сначала нуклеиновой кислоты (кислот) и затем ее использования для трансформации клетки-хозяина могут быть осуществлены в разное время разными людьми в разных местах (например, в разных странах).

Такие рекомбинантные клетки по изобретению могут быть затем использованы для экспрессии и культивирования. Они являются особенно пригодными для экспрессии антител в крупномасштабном фармацевтическом производстве. Они также могут быть использованы в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции. Могут быть использованы любые подходящие методики культивирования, включая, без ограничений, статическую культуру, культуру во вращающемся флаконе, асцитическую жидкость, картриджи биореактора из пустотелого волокна, модульные мини-ферментеры, емкость с перемешиванием, культуру на микроносителях, перфузию через керамическую сердцевину и т.д.

Способы получения и секвенирования генов иммуноглобулина из В-клеток хорошо известны специалистам (например, см. ссылку 37).

Хозяином экспрессии предпочтительно является эукариотическая клетка, включая клетки дрожжей и животных, в частности клетки млекопитающего (например, клетки CHO, клетки NS0, клетки человека, такие как PER.C6 [Crucell; ссылка 38] или клетки НКВ-11 [Bayer; ссылки 39 и 40], клетки миеломы [41 и 42] и т.д.), а также растительные клетки. Предпочтительные хозяева экспрессии могут гликозилировать антитело по изобретению, в частности, углеводными структурами, которые сами по себе не являются иммуногенными для людей. В одном варианте осуществления хозяин экспрессии может быть способен к росту в бессывороточной среде. В дополнительном варианте осуществления хозяин экспрессии может быть способен к росту в культуре, не содержащей продуктов животного происхождения.

Хозяин экспрессии может быть культивирован для получения клеточной линии.

Изобретение относится к способу получения одной или нескольких молекул нуклеиновых кислот (например, генов тяжелой и легкой цепей), кодирующих представляющее интерес антитело, включающему стадии (i) получения immortalized клона В-клеток в соответствии с изобретением; (ii) получения из клона В-клеток нуклеиновой кислоты, которая кодирует представляющее интерес антитело. Изобретение также относится к способу получения последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющее интерес антитело, включающему стадии (i) получения immortalized клона В-клеток в соответствии с изобретением; (ii) секвенирования нуклеиновой кислоты из клона В-клеток, которая кодирует представляющее интерес антитело.

Изобретение также относится к способу получения молекулы (молекул) нуклеиновой кислоты, которые кодируют представляющее интерес антитело, включающему стадию получения нуклеиновой кислоты из клона В-клеток, полученного из трансформированных В-клеток по изобретению. Таким образом, процедуры получения сначала клона В-клеток и затем получения из него нуклеиновой кислоты (кислот) могут быть выполнены в совершенно разное время разными людьми в разных местах (например, в разных странах).

Изобретение относится к способу получения антитела (например, для фармацевтического применения), включающему стадии (i) получения и/или секвенирования одной или нескольких нуклеиновых кислот (например, генов тяжелой и легкой цепей) из выбранного клона В-клеток, экспрессирующих представляющее интерес антитело; (ii) введения нуклеиновой кислоты (кислот) в хозяина экспрессии или использования нуклеиновой кислоты (кислот) для получения хозяина экспрессии, который может экспрессировать представляющее интерес антитело; (iii) культивирования или субкультивирования хозяина экспрессии в условиях, при которых протекает экспрессия представляющего интерес антитела; и необязательно (iv) очистки антитела, представляющего интерес.

Изобретение также относится к способу получения антитела, включающему стадии культивирования или субкультивирования популяции клеток-хозяев экспрессии в условиях, при которых протекает экспрессия представляющего интерес антитела и необязательно очистки антитела, представляющего интерес, в котором указанная популяция клеток-хозяев экспрессии была получена путем (i) обеспечения нуклеиновой кислоты (кислот), кодирующих выбранное представляющее интерес антитело В-клеток, продуцируемое популяцией В-лимфоцитов памяти, полученных, как описано выше, (ii) вставки нуклеиновой кислоты (кислот) в хозяина экспрессии, который может экспрессировать представляющее интерес антитело, и (iii) культивирования или субкультивирования хозяев экспрессии, содержащих указанные вставленные нуклеиновые кислоты, для получения указанной популяции клеток-хозяев экспрессии. Таким образом, процедуры получения сначала рекомбинантного хозяина экспрессии и затем его культивирования с целью экспрессии антитела могут быть выполнены в совершенно разное время разными людьми в разных местах (например, в разных странах).

Далее, клеточные линии, экспрессирующие типичные антитела по изобретению, 4N10, 2C12, 8C15, 8I21, 6B4, 10C6, 4H9, 11B12, 3G16 и 6L3, были депонированы в Advanced Biotechnology Center (ABC), Largo Rossana Benzi 10, 16132 Genoa (Италия), в соответствии с Будапештским договором, 9 июля 2008 г. (под номерами доступа PD 08009, PD 08007, PD 08006, PD 08005, PD 08004, PD 08014, PD 08013, PD 08011, PD 08012 и PD 08010 соответственно), и immortalized В-клеточная линия, экспрессирующая 7H3, была депонирована 16 июля 2008 г. под номером доступа PD 08017. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, экспрессируемые вышеуказанными клеточными линиями, а также антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, имеющие такие же аминокислотные последовательности, как экспрессируемые вышеуказанными клеточными линиями, также считаются входящими в объем изобретения.

Эти депонированные материалы предназначены для удобства квалифицированных специалистов в данной области и не являются допущением того, что такие депонированные материалы необходимы для практической реализации изобретения, или того, что эквивалентные варианты осуществления будут недоступными для специалистов с учетом данного описания. Общедоступность данных депонированных материалов не дает права изготавливать, использовать или продавать депонированные материалы в соответствии с данным или любым другим патентом. Последовательности нуклеиновой кисло-

ты депонированных материалов включены в настоящее описание в качестве ссылок и являются контрольными при выявлении каких-либо конфликтов с любыми описанными в настоящем документе последовательностями.

Фармацевтические композиции.

Изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитела и/или фрагменты антител по изобретению, и/или нуклеиновую кислоту, кодирующую такие антитела, и/или иммортализованные В-клетки, которые экспрессируют такие антитела и/или эпитопы, распознаваемые антителами по изобретению. Фармацевтическая композиция может также содержать фармацевтически приемлемый носитель для обеспечения введения. Носитель не должен сам по себе индуцировать продуцирование антител, вредных для лица, принимающего композицию, и не должен быть токсичным. Подходящими носителями могут быть крупные медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полипептиды, липосомы, полисахариды, полимолочные кислоты, полиглицоловые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и инактивированные вирусные частицы.

Могут быть использованы фармацевтически приемлемые соли, например соли минеральных кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты и сульфаты, или соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, малонаты и бензоаты.

Фармацевтически приемлемые носители в терапевтических композициях могут дополнительно содержать жидкости, такие как вода, солевой раствор, глицерин и этанол. Дополнительно в таких композициях могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты или эмульгаторы, или буферные вещества для регулирования pH. Такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, дисперсий и суспензий для приема внутрь пациентом.

В пределах объема изобретения формы для введения могут включать формы, подходящие для парентерального введения, например путем инъекции или инфузии, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Если продукт предназначен для инъекции или инфузии, то он может иметь форму суспензии, раствора или эмульсии в масляном или водном носителе и может содержать агенты для получения готовых форм, такие как суспендирующие агенты, консерванты, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно молекула антитела может находиться в сухой форме, предназначенной для восстановления перед применением с соответствующей стерильной жидкостью.

После составления рецептуры композиции по изобретению могут быть введены непосредственно субъекту. В одном варианте осуществления композиции адаптированы для введения человеку.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены любым путем, включая, без ограничений, пероральный, внутривенный, внутримышечный, интраартериальный, интрамедуллярный, интраперитонеальный, интратекальный, интравентрикулярный, трансдермальный, чрескожный, местный, подкожный, интраназальный, энтеральный, сублингвальный, интравагинальный или ректальный пути. Продукты в аэрозольных упаковках (hyposprays) также могут быть использованы для введения фармацевтических композиций по изобретению. Обычно терапевтические композиции могут быть приготовлены в виде препаратов для инъекций, таких как жидкие растворы или суспензии. Также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидких носителях перед инъекцией.

Прямая доставка композиций будет обычно осуществляться путем инъекции, подкожно, интраперитонеально, внутривенно или внутримышечно или путем доставки в интерстициальное пространство ткани. Композиции также могут быть введены на участки поражения. Доза курса лечения может представлять собой введение однократной дозы или введение кратных доз. Известные фармацевтические препараты на основе антител позволяют получить общее представление о частоте введения, например, нужно ли фармацевтический препарат вводить ежедневно, еженедельно, ежемесячно и т.д. Частота и доза могут также зависеть от тяжести симптомов.

Композиции по изобретению могут быть получены в различных формах. Например, композиции могут быть получены в виде препаратов для инъекций, таких как жидкие растворы или суспензии. Также могут быть получены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидких носителях перед инъекцией (например, лиофилизированная композиция, такая как Synagis™ и Нерсертин™, предназначенная для восстановления стерильной водой, содержащей консервант). Может быть получена композиция для местного введения, например, в виде жидкой мази, крема или порошка. Композиция может быть приготовлена для перорального введения, например, в виде таблетки или капсулы, в виде спрея или сиропа (необязательно с вкусовыми добавками). Композиция может быть приготовлена для легочного введения, например, в виде ингалятора, с использованием тонкодисперсного порошка или спрея. Композиция может быть изготовлена в виде суппозитория или вагинального суппозитория. Композиция может быть приготовлена для назального, ушного или глазного введения, например, в виде капель. Композиция может быть в форме набора, изготовленного таким образом, чтобы объединенная композиция восстанавливалась непосредственно перед введением пациенту. Например, лиофилизированное антитело может быть представлено в виде набора со стерильной водой или сте-

рильным буфером.

Следует понимать, что активным ингредиентом в композиции будет молекула антитела, фрагмент антитела или их варианты и производные. Как таковые они будут подвергаться деградации в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, если композиция должна быть введена по пути, проходящему через желудочно-кишечный тракт, то композиция должна будет содержать агенты, которые защищают антитело от деградации, но высвобождают антитело после его всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Подробное описание фармацевтически приемлемых носителей приведено у Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ISBN: 0683306472.

Фармацевтические композиции по изобретению обычно имеют значение pH между 5,5 и 8,5, в некоторых вариантах осуществления оно может находиться в интервале значений от 6 до 8 и в дополнительном варианте осуществления быть равным примерно 7. Величину pH можно поддерживать путем использования буфера. Композиция может быть стерильной и/или апиrogenной. Композиция может быть изотонической по отношению к человеку. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению поставляют в герметично упакованных контейнерах.

Фармацевтические композиции будут включать эффективное количество одного или нескольких антител по изобретению и/или одной или нескольких иммортализованных В-клеток по изобретению и/или полипептида, содержащего эпитоп, который связывает антитело по изобретению, т.е. количество, являющееся достаточным для лечения, облегчения или предотвращения требуемого заболевания или состояния или для проявления детектируемого терапевтического эффекта. Терапевтические эффекты также включают ослабление физических симптомов. Точная величина эффективного количества для любого конкретного субъекта будет зависеть от его размера и состояния здоровья, характера и степени проявления состояния и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Эффективное количество для данной ситуации определяется обычным экспериментированием и на усмотрение клинического врача. В целях настоящего изобретения эффективная доза будет обычно составлять от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг или от примерно 0,05 мг/кг до примерно 10 мг/кг композиции по настоящему изобретению для индивидуума, которому ее вводят. Известные фармацевтические средства на основе антител дают возможность получить общее представление об этом, например, Herceptin™ вводят путем внутривенной инфузии раствора с концентрацией 21 мг/мл, при начальной ударной дозе 4 мг/кг массы тела и еженедельной поддерживающей дозе 2 мг/кг массы тела; Rituxan™ вводят еженедельно по 375 мг/м²; и т.д.

В одном варианте осуществления композиции могут включать более одного (например, 2, 3, 4, 5 и т.д.) антитела по изобретению для обеспечения аддитивного или синергичного терапевтического эффекта. В дополнительном варианте осуществления композиция может содержать одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5 и т.д.) антител по изобретению и одно или несколько (например, 2, 3, 4, 5 и т.д.) дополнительных антител, которые нейтрализуют инфекцию чЦМВ.

Например, одно антитело может связываться с эпитопом белка UL128 чЦМВ, эпитопом, образованным белками UL130 и UL131A чЦМВ, эпитопом, образованным белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, эпитопом, образованным белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, эпитопом белка gB чЦМВ, эпитопом белка gH чЦМВ или эпитопом, образованным белками gM и gN чЦМВ, а другое может связываться с другим эпитопом белка UL128 чЦМВ, эпитопом, образованным UL130 и UL131A, эпитопом, образованным UL128, UL130 и UL131A, эпитопом, образованным gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO, или эпитопом, образованным gM и gN. Без ограничения какой-либо теорией одно антитело может выступать в роли мишени в механизме, который опосредует инфекцию фибробластов, в то время как другое антитело может быть мишенью в механизме, который опосредует инфекцию эндотелиальных клеток. Для оптимального клинического эффекта вполне может быть желательным воздействовать на оба механизма инфицирования и поддержания чЦМВ.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому эпитопу UL128, а второе антитело является специфическим по отношению ко второму эпитопу UL128, комбинации UL130 и UL131A, комбинации UL128, UL130 и UL131A, комбинации gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO или комбинации gM и gN.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому эпитопу на комбинации UL130 и 131A, а второе антитело является специфическим по отношению к UL128, второму эпитопу на комбинации UL130 и 131A, комбинации UL128, UL130 и UL131A, комбинации gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO или комбинации gM и gN.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому эпитопу на комбинации UL128, UL130 и 131A, а второе антитело является специфическим по отношению к UL128, комбинации UL130 и UL131A, второму эпитопу на комбинации UL128, UL130

и 131A, комбинации gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO или комбинации gM и gN.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому эпитопу на комбинации gH, gL, UL128, UL130 и UL131A, а второе антитело является специфическим по отношению к UL128, комбинации UL130 и UL131A, комбинации UL128, UL130 и 131A, второму эпитопу на комбинации gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO или комбинации gM и gN.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому gB-эпитопу, а второе антитело является специфическим по отношению к UL128, комбинации UL130 и UL131A, комбинации UL128, UL130 и UL131A, комбинации gH, gL, UL128 и UL130, второму gB-эпитопу, gH, gL, gM, gN, gO или комбинации gM и gN.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому gH-эпитопу, а второе антитело является специфическим по отношению к UL128, комбинации UL130 и UL131A, комбинации UL128, UL130 и UL131A, комбинации gH, gL, UL128 и UL130, gB, второму gH-эпитопу, gL, gM, gN, gO или комбинации gM и gN.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело является специфическим по отношению к первому эпитопу на комбинации gM и gN, а второе антитело является специфическим по отношению к UL128, комбинации UL130 и UL131A, комбинации UL128, UL130 и UL131A, комбинации gH, gL, UL128 и UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO или второму эпитопу на комбинации gM и gN.

Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связываются с эпитопом белка UL128 чЦМВ, включают, без ограничений, 15D8. Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связывают эпитоп, образованный белками UL130 и UL131A чЦМВ, включают, без ограничений, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4 и 5A2 (см. заявку США № 11/969104, поданную 3 января 2008). Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связывают эпитоп, образованный белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, включают, без ограничений, 2C12, 7B13, 7I13, 8C15, 8J16, 9I6 и 6G4 (см. заявку США № 12/174568, поданную 16 июля 2008). Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связывают эпитоп, образованный белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, включают, без ограничений, 8I21. Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связываются с эпитопом белка gB чЦМВ, включают, без ограничений, 7H3, 10C6, 5F1, 6B4, 4N9 и 2B11. Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связываются с эпитопом белка gH чЦМВ, включают, без ограничений, 11B12, 13H11 и 3G16. Типичные примеры антител по изобретению для использования в фармацевтической композиции, которые связывают эпитоп, образованный белками gM и gN чЦМВ, включают, без ограничений, 6L3. Изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей два или более антител, в которой первое антитело представляет собой антитело или фрагмент антитела по изобретению, а второе антитело представляет собой антитело, нейтрализующее инфекцию чЦМВ, которое известно специалистам в настоящее время или будет открыто позднее. Примеры таких антител включают, без ограничений, MSL-109, 8F9 или 3E3.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 15D8 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вариант 1 антитела 15D8 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вариант 2 антитела 15D8 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 8I21 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 2C12 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 8C15 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 9I6 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 7B13 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 8J16 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый

носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 7I13 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 4N10 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 10F7 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 10P3 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 4I22 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 8L13 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 7H3 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вариант 1 антитела 7H3 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 10C6 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 5F1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 6B4 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 4H9 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вариант 1 антитела 4H9 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 2B11 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 13H11 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 11B12 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 3G16 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело 6L3 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению могут содержать вышеуказанные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты в качестве единственного активного ингредиента. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция может содержать 2 или более, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более вышеуказанных антител или их антигенсвязывающих фрагментов. Как указано в данном описании, фармацевтические композиции по изобретению могут также содержать одно или несколько антител или их антигенсвязывающие фрагменты и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые нейтрализуют инфекцию ЧЦМВ.

Антитела по изобретению могут быть введены (в комбинации или отдельно) с другими терапевтическими средствами, например с химиотерапевтическими соединениями, с радиотерапией и т.д. Предпочтительные терапевтические соединения включают антивирусные соединения, такие как ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Такая комбинированная терапия обеспечивает аддитивное или синергичное увеличение терапевтической эффективности по сравнению с индивидуальными терапевтическими средствами при введении только их. Термин "синергия" используется для описания объединенного эффекта двух или более активных агентов, который превышает сумму индивидуальных эффектов для каждого соответствующего активного агента. Таким образом, в тех случаях, когда комбинированный эффект двух или более агентов приводит к "синергичному ингибированию" активности или процесса, подразумевается, что ингибирование активности или процесса превышает сумму ингибирующих эффектов каждого соответствующего активного агента. Термин "синергичный терапевтический эффект" относится к терапевтическому эффекту, наблюдаемому для комбинации двух или более терапий, где терапевтический эффект (измеряемый по любому числу параметров) превышает сумму индивидуальных терапевтических эффектов, наблюдаемых при соответствующих индивидуальных терапиях.

Антитела могут быть введены тем пациентам, которые ранее не проявляли отклика на лечение инфекции чЦМВ, т.е. оказались невосприимчивыми к анти-чЦМВ лечению. Такое лечение может включать предшествующее лечение антивирусным агентом. Это может быть связано, например, с инфекцией штаммом чЦМВ, резистентным к антивирусным средствам.

В композициях по изобретению, которые содержат антитела по изобретению, антитела могут составлять по меньшей мере 50 мас.% (например, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 мас.% или более) от общего белка в композиции. Таким образом, антитела находятся в очищенной форме.

Изобретение относится к способу получения фармацевтического средства, включающему стадии: (i) получения антитела по изобретению; и (ii) смешения очищенного антитела с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

Изобретение также относится к способу получения фармацевтического средства, включающему стадию смешения антитела с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, где антитело представляет собой моноклональное антитело, которое было получено из трансформированной В-клетки по изобретению. Таким образом, процедуры получения сначала моноклонального антитела и затем получения фармацевтического средства могут быть выполнены в совершенно разное время разными людьми в разных местах (например, в разных странах).

В качестве альтернативы доставке антител или В-клеток в терапевтических целях можно осуществлять доставку субъекту нуклеиновой кислоты (обычно ДНК), которая кодирует представляющее интерес моноклональное антитело (или его активный фрагмент), так чтобы нуклеиновая кислота могла экспрессироваться у субъекта *in situ* для обеспечения желательного терапевтического эффекта. Подходящие методы генной терапии и векторы доставки нуклеиновых кислот известны специалистам.

Композиции по изобретению могут быть иммуногенными композициями и в некоторых вариантах осуществления могут быть композициями вакцины, включающими антиген, содержащий эпитоп белка UL128 чЦМВ, образованный белками UL130 и 131A чЦМВ, образованный белками UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, образованный белками gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ, белком gB чЦМВ, белком gH чЦМВ или образованный белками gM и gN чЦМВ. Альтернативно композиции могут включать (i) антиген, содержащий эпитоп, образованный комбинацией белков UL128, UL130 и UL131A чЦМВ, и (ii) антиген, содержащий эпитоп, присутствующий в gB, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL130 или UL131A, или их комбинацию. Вакцины в соответствии с изобретением могут быть либо профилактическими (т.е. предотвращать инфекцию), либо терапевтическими (т.е. лечить инфекцию).

Композиции могут включать противомикробное средство, особенно при упаковке в виде кратных доз. Они могут содержать детергент, например твин (Tween) (полисорбат), такой как Tween 80. Детергенты обычно присутствуют в низких количествах, например <0,01%. Композиции могут также включать натриевые соли (например, хлорид натрия) для обеспечения тоничности. Концентрация обычно составляет 10 ± 2 мг/мл NaCl.

Композиции могут содержать сахароспирт (например, маннит) или дисахарид (например, сахарозу или трегалозу), например, в количестве примерно 15-30 мг/мл (например, 25 мг/мл), особенно в тех случаях, если они должны быть лиофилизированы или если они включают материал, восстановленный из лиофилизованного материала. Величина pH композиции для лиофилизации может быть отрегулирована до примерно 6,1 перед лиофилизацией.

Композиции по изобретению могут также содержать один или несколько иммунорегуляторных агентов. В одном варианте осуществления один или несколько иммунорегуляторных агентов включает (включают) адьювант.

Композиции эпитопа по изобретению могут вызывать опосредуемый клетками иммунный ответ, а также гуморальный иммунный ответ с целью эффективного реагирования на инфекцию чЦМВ. Этот иммунный ответ может индуцировать длительный (например, нейтрализующий) гуморальный и клеточноопосредованный иммунитет, которые могут быстро проявляться при воздействии чЦМВ.

Консервативные виды лечения и применение.

Антитела, фрагменты антител по изобретению или их производные и варианты могут быть использованы для лечения инфекции чЦМВ, для предотвращения инфекции чЦМВ или для диагностики инфекции чЦМВ.

Способы диагностики могут включать введение в контакт антитела или фрагмента антитела с образцом. Такие образцы могут быть образцами ткани, взятыми, например, из слюнных желез, легких, печени, поджелудочной железы, почки, уха, глаза, плаценты, пищеварительного тракта, сердца, яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, мозга или кожи. Способы диагностики могут также включать детектирование комплекса антиген/антитело.

Изобретение, таким образом, относится к (i) антителу, фрагменту антитела или их вариантам и производным в соответствии с изобретением, (ii) иммортализованный клон В-клеток в соответствии с изобретением, (iii) эпитоп, способный связывать антитело по изобретению, или (iv) лиганд, предпочтительно антитело, способный связывать эпитоп, который связывает антитело по изобретению, для использования в терапии.

Также предусмотрен способ лечения пациента, включающий введение данному пациенту (i) анти-

тела, фрагмента антитела или их вариантов и производных в соответствии с изобретением, или лиганда, предпочтительно антитела, способного связывать эпитоп, который связывает антитело по изобретению.

Изобретение также относится к применению (i) антитела, фрагмента антитела или их вариантов и производных в соответствии с изобретением, (ii) иммортализованного клона В-клеток в соответствии с изобретением, (iii) эпитопа, способного связывать антитело по изобретению, или (iv) лиганда, предпочтительно антитела, который связывается с эпитопом, способным связывать антитело по изобретению, для производства лекарственного средства для профилактики или лечения инфекции чЦМВ.

Изобретение относится к композиции для применения в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения инфекции чЦМВ. Оно также относится к применению антитела и/или белка, содержащего эпитоп, с которым связывается такое антитело, для производства лекарственного средства для лечения пациента и/или диагностики пациента. Оно также относится к способу лечения субъекта, нуждающегося в лечении, включающему стадию введения субъекту композиции по изобретению. В некоторых вариантах осуществления субъектом может быть человек. Один из способов проверки эффективности терапевтического лечения включает мониторинг симптомов заболевания после введения композиции по изобретению. Лечение можно проводить путем введения разовой дозы или по схеме введения кратных доз.

В одном варианте осуществления антитело по изобретению, его антигенсвязывающий фрагмент, эпитоп или композицию по изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в таком профилактическом или терапевтическом лечении. Такой субъект включает, без ограничений, лицо, подверженное риску или восприимчивое к инфекции чЦМВ. Типичные примеры субъектов включают, без ограничений, субъектов с ослабленным иммунитетом или чЦМВ-серонегативных или недавно инфицированных чЦМВ беременных женщин. Типичные примеры субъектов с ослабленным иммунитетом включают, без ограничений, индивидуумов, зараженных ВИЧ или проходящих курс иммуносупрессивной терапии.

Антитела по изобретению и их антигенсвязывающие фрагменты также могут быть использованы для пассивной иммунизации. Кроме того, как описано в настоящем изобретении, они также могут быть использованы в наборе для диагностики инфекции чЦМВ.

Эпитопы, способные связывать антитело по изобретению, например моноклональные антитела 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4N9, 2B11, 11B12, 13H11, 3G16 и 6L3, могут быть использованы в наборе для контроля эффективности процедуры вакцинации путем детектирования присутствия защитных анти-чЦМВ антител.

Антитела, фрагменты антител или их варианты и производные, как описано в настоящем изобретении, также могут быть использованы в наборе для контроля производства вакцины с желательной иммуногенностью.

Изобретение также относится к способу получения фармацевтического средства, включающему стадию смешения моноклонального антитела с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, где моноклональное антитело представляет собой моноклональное антитело, полученное от хозяина экспрессии по изобретению. Таким образом, процедуры получения сначала моноклонального антитела (например, его экспрессией и/или его очисткой) и затем смешения его с фармацевтическим носителем (носителями) могут быть выполнены в совершенно разное время разными людьми в разных местах (например, в разных странах).

Начиная с трансформированных В-клеток по изобретению, различные стадии культивирования, субкультивирования, клонирования, субклонирования, секвенирования, получения нуклеиновых кислот и т.д. могут быть проведены с целью увеличения продолжительности жизни антитела, экспрессируемого трансформированными В-клетками, с необязательной оптимизацией каждой стадии. В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанные способы дополнительно включают методики оптимизации (например, созревания или оптимизации аффинности), применяемые к нуклеиновым кислотам, кодирующим антитело. Изобретение охватывает все клетки, нуклеиновые кислоты, векторы, последовательности, антитела и т.д., используемые и получаемые в процессе таких стадий.

Во всех таких способах нуклеиновая кислота, используемая в хозяине экспрессии, может быть подвергнута манипуляциям с целью вставки, делеции или внесения изменений в определенные последовательности нуклеиновых кислот. Изменения, полученные в результате таких манипуляций, включают, без ограничений, изменения с целью введения сайтов рестрикции, изменения статистики употребления кодонов, добавления или оптимизации регуляторных последовательностей транскрипции и/или трансляции и т.д. Можно также производить замены нуклеиновых кислот для изменения кодируемых аминокислот. Например, может оказаться полезным введение одного или нескольких (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и т.д.) аминокислотных замен, делеций и/или инсерций в аминокислотную последовательность антитела. Такие точечные мутации могут модифицировать эффекторные функции, антигенсвязывающее средство, посттрансляционные модификации, иммуногенность и т.д., могут вводить аминокислоты для присоединения ковалентно связанных групп (например, меток) или могут вводить метки (например, для целей очистки). Мутации могут быть введены в конкретные сайты или мо-

гут быть введены случайным образом с последующей селекцией (например, молекулярной эволюцией). Например, одна или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих любые участки CDR, переменные участки тяжелой цепи или переменные участки легкой цепи антител по изобретению, могут быть случайным образом или направленно мутированы для введения разных свойств в кодируемые аминокислоты. Такие изменения могут быть результатом итерационного процесса, при котором начальные изменения сохраняются и новые изменения вводятся в других положениях нуклеотидов. Кроме того, могут быть объединены изменения, полученные на независимых стадиях. Различные свойства, вводимые в кодируемые аминокислоты, могут включать, без ограничений, повышенную аффинность.

Общие положения.

Термин "содержащий" охватывает "включающий", а также "состоящий из", например композиция, "содержащая" X, может состоять исключительно из X или может включать что-то дополнительно, например X+Y.

Слова "по существу" не исключают "полностью", например композиция, которая "по существу, не содержит" Y, может совершенно не содержать Y. При необходимости слова "по существу" в формулировках изобретения могут быть опущены.

Термин "примерно" по отношению к численному значению x означает, например, $x \pm 10\%$.

Термин "заболевание", используемый в настоящем документе, должен рассматриваться как в общем синонимичный с и используемый взаимозаменяемо с терминами "расстройство" и "состояние" (например, медицинское состояние) в той мере, в которой они все описывают аномальное состояние организма человека или животного, или одной из его частей, нарушающее нормальное функционирование, которое обычно проявляется посредством отличительных признаков и симптомов и приводит к снижению продолжительности или качества жизни человека или животного.

Используемое в настоящем документе указание на "лечение" пациента должно включать предотвращение и профилактику. Термин "пациент" означает всех млекопитающих, включая людей. Примеры пациентов включают людей, коров, собак, кошек, лошадей, коз, овец, свиней и кроликов. Как правило, пациентом является человек.

Примеры

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения представлены в приведенных ниже примерах. Приведенные ниже примеры предназначены только для иллюстрации в помощь рядовым специалистам при использовании изобретения. Примеры никоим образом не должны ограничивать объем изобретения.

Пример 1. Клонирование В-клеток и скрининг чЦМВ-нейтрализующей активности.

Были идентифицированы доноры с высокими титрами чЦМВ-нейтрализующих антител в сыворотке. В-клетки памяти были выделены и immortalized с использованием EBV и CpG, как описано в ссылке 36. В кратком изложении В-клетки памяти выделяли негативной селекцией с использованием бусин CD22 с последующим удалением IgM^+ , IgD^+ , IgA^+ В-клеток с помощью специфических антител и сортировки клеток. Отсортированные клетки (IgG^+) immortalized EBV в присутствии CpG 2006 и облученных аллогенных моноядерных клеток. Реплицированные культуры, содержащие каждая по 50 В-клеток памяти, готовили на двадцати 96-луночных планшетах с U-образным дном. Через две недели культивирования супернатанты собирали и испытывали на способность нейтрализовать инфекцию чЦМВ фибробластов или эпителиальных клеток в отдельных анализах. Клоны В-клеток выделяли из позитивных поликлональных культур, как описано в ссылке 36. Концентрации IgG в супернатанте выбранных клонов определяли методом IgG-специфического ELISA.

Для анализа вирусной нейтрализации титрованное количество клинического изолята чЦМВ смешивали с равным объемом супернатанта культуры или с разведениями сыворотки человека, содержащими нейтрализующие антитела. После 1 ч инкубации при комнатной температуре смесь добавляли к сплошным монослоям эндотелиальных клеток (например, клеток HUVEC или клеток HMEC-1), эпителиальных клеток (например, ARPE клеток сетчатки), фибробластов (например, MRC-9 или мезенхимных стромальных клеток) или миелоидных клеток (например, полученных из моноцитов дендритных клеток) в 96-луночных плоскодонных планшетах и инкубировали при 37°C в течение двух дней. Супернатант отбрасывали, клетки фиксировали холодным метанолом и окрашивали смесью мышиных моноклональных антител к ранним антигенам чЦМВ, а затем меченым флуоресцентным козым анти-мышинным Ig. Планшеты анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа. В отсутствие нейтрализующих антител количество инфицированных клеток составляло 100-1000/поле, а в присутствии насыщающих концентраций нейтрализующего антитела инфекция полностью ингибировалась. Нейтрализующий титр указан как концентрация антитела (мкг/мл), обеспечивающая 50 или 90% снижения инфекции чЦМВ.

Табл. 5А показывает нейтрализацию клинического изолята чЦМВ (VR1814) на клеточной линии фибробластов (MRC-9) и клеточной линии эпителия сетчатки человека (ARPE). Некоторые антитела нейтрализуют инфекцию чЦМВ эпителиальных клеток (ARPE), но не нейтрализуют инфекцию фибробластов (MRC-9). Это согласуется с полученными ранее данными о том, что за тропизм по отношению к конкретному клеточному типу отвечают разные белки [7]. Большинство таких антител, специ-

фических по отношению к одному или нескольким белкам белкового комплекса gH/gL/UL128/UL130/UL131A, нейтрализуют инфекцию чЦМВ эпителиальных клеток в очень низких концентрациях (50% снижения инфекции чЦМВ при концентрациях в интервале значений от 0,01 до 0,001 мкг/мл). Другие антитела, специфические по отношению к белкам gB чЦМВ, gH или комбинациям gM и gN, нейтрализуют инфекцию чЦМВ фибробластов и эпителиальных клеток со сравнимой эффективностью. Эти результаты показывают, что некоторые из чЦМВ-нейтрализующих антител являются в равной степени активными по отношению к фибробластам и эпителиальным клеткам, тогда как другие проявляют дифференцированную активность по отношению к двум типам клеток.

На основании анализа, приведенного в табл. 5А, антитела были разделены на группу 1 (нейтрализующие инфекцию чЦМВ как фибробластов, так и эпителиальных клеток) и группу 2 (нейтрализующие инфекцию чЦМВ эпителиальных клеток). В табл. 5В приведены результаты независимого эксперимента, проведенного с использованием очищенных антител. Результаты показывают, что антитела группы 2 нейтрализуют инфекцию эпителиальных клеток с величинами IC_{90} (т.е. концентрации антитела, необходимой для 90% снижения вирусной инфекции) в интервале значений от 0,007 до 0,003 мкг/мл, в то время как антитела группы 1 нейтрализуют инфекцию как фибробластов, так и эпителиальных клеток с величинами IC_{90} в интервале значений от 0,1 до 30 мкг/мл. Антитела группы 2 также нейтрализуют инфекцию эндотелиальных клеток (HUVEC) и миелоидных клеток (полученных из моноцитов дендритных клеток) (данные не приведены). Антитела группы 1 также нейтрализуют инфекцию эндотелиальных клеток (HUVEC), миелоидных клеток (полученных из моноцитов дендритных клеток) и мезенхимных стромальных клеток костного мозга, как указано для некоторых типичных антител в табл. 5С. Антитела по изобретению также нейтрализуют инфекцию эндотелиальных клеток (HUVEC) различными клиническими изолятами чЦМВ: VR6952 (из мочи), VR3480В1 (из крови, ганцикловиррезистентные) и VR4760 (из крови, ганцикловир- и фоскарнетрезистентные) (данные не приведены).

Предполагается, что антитела, которые нейтрализуют инфекцию разных типов клеток, могут быть объединены для создания аддитивного или синергичного эффекта нейтрализации в тех случаях, когда разные типы клеток участвуют в инфекции. В качестве одного примера, нейтрализующее антитело, такое как 15D8, обладающее высокой активностью при нейтрализации инфекции эпителиальных клеток, но не нейтрализующее инфекцию фибробластов, может быть скомбинировано с 3G16, которое обладает нейтрализующей вирус активностью по отношению к фибробластам. В качестве другого примера нейтрализующее антитело, такое как 9I6, обладающее высокой активностью при нейтрализации инфекции эпителиальных клеток, но не нейтрализующее инфекцию фибробластов, может быть скомбинировано с 6B4, которое обладает нейтрализующей вирус активностью по отношению к фибробластам.

Таблица 5А

mAb	Донор	Специфичность ⁽²⁾	50%	50%
			нейтрализации ⁽¹⁾	нейтрализации ⁽¹⁾
			MRC-9	ARPE
15D8	GRA	UL128	–	++++
4N10	GIO	UL130/UL131A	+	++++
10F7	PAP	UL130/UL131A	+	+++
10P3	PEL	UL130/UL131A	–	++++
4I22	PEL	UL130/UL131A	–	+++
8L13	PEL	UL130/UL131A	–	+++
2C12	PAP	UL128/UL130/UL131A	+	+++
7B13	PAP	UL128/UL130/UL131A	–	++++
7I13	PAP	UL128/UL130/UL131A	–	+++
8C15	PAP	UL128/UL130/UL131A	–	++++
8J16	PAP	UL128/UL130/UL131A	–	++++
9I6	PEL	UL128/UL130/UL131A	–	++++
8I21	PEL	gH/gL/UL128/UL130	–	+++
11B12	PAP	gH	+	+
13H11	GRA	gH	+	+++
3G16	PEL	gH	+	+
7H3	PEL	gB	+	–
10C6	PEL	gB	+	+
5F1	PEL	gB	+	+
6B4	PEL	gB	+	+
4H9	PEL	gB	+	+
6L3	PEL	gM/gN	не проводился	+

(1) - величины, указывающие концентрацию антитела, необходимую для обеспечения 50% снижения инфекции чЦМВ фибробластов (например, MRC-9) или эпителиальных клеток (например, ARPE клеток сетчатки). Концентрация обозначена следующим образом: +++++ <0,001 мкг/мл; +++ <0,01 мкг/мл; ++ <0,1 мкг/мл; + ≤2 мкг/мл; отсутствие нейтрализации при наивысшей испытанной концентрации (2 мкг/мл);

(2) - специфичность, как указано в табл. 6.

Таблица 5В

				90% нейтрализации ⁽¹⁾	90% нейтрализации ⁽¹⁾
Группа	mAb	Донор	Специфичность ⁽²⁾	MRC-9	ARPE
2	15D8	GRA	UL128	nn ⁽³⁾	0,008
2	4N10	GTO	UL130/UL131A	nn	0,02
2	10F7	PAP	UL130/UL131A	nn	0,002
2	10P3	PEL	UL130/UL131A	nn	0,0025
2	4I22	PEL	UL130/UL131A	nn	0,0015
2	8L13	PEL	UL130/UL131A	nn	0,001
2	2C12	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,006
2	7B13	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,003
2	7I13	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,008
2	8C15	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,0025
2	8J16	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,0008
2	9I6	PEL	UL128/UL130/UL131A	nn	0,0007
2	8I21	PEL	gH/gL/UL128/UL130	nn	0,03

1	11B12	PAP	gH	3,5	1,2
1	13H11	GRA	gH	1,12	0,4
1	3G16	PEL	gH	1,0	0,3
1	7H3	PEL	gB	3	0,6
1	10C6	PEL	gB	0,75	0,2
1	5F1	PEL	gB	0,5	0,1
1	6B4	PEL	gB	1,0	0,15
1	4H9	PEL	gB	10	0,4
1	2B11	PEL	gB	0,75	0,2
1	6L3	PEL	gM/gN	30	10

(1) - величины указывают концентрацию антитела в мкг/мл, необходимую для достижения 90% снижения чЦМВ (VR1814) инфекции фибробластов (например, MRC-9) или эпителиальных клеток (например, ARPE клеток сетчатки);

(2) - специфичность, как указано в табл. 6;

(3) nn - отсутствие нейтрализации при наивысшей испытанной концентрации (10 мкг/мл).

Таблица 5С

			50% нейтрализации ⁽¹⁾		
Группа	mAb	Специфичность	HUVEC	Mo-DC	BM-MSC
1	7H3	gB	nd	0,06	2
1	10C6	gB	0,19	0,02	0,3
1	5F1	gB	0,21	0,05	0,3
1	6B4	gB	nd	0,11	2

(1) - величины, указывающие концентрацию антитела, необходимую для обеспечения 50% снижения чЦМВ (VR1814) инфекции первичных клеток;

HUVEC - эндотелиальные клетки пупочной вены человека;

Mo-DC - полученные из моноцитов дендритные клетки;

BM-MSC - мезенхимные стромальные клетки костного мозга.

Пример 2. Идентификация антигенов-мишеней, распознаваемых моноклональными антителами.

Для картирования специфичности чЦМВ-нейтрализующих антител клетки HEK293T трансфицировали одним или несколькими векторами, кодирующими полноразмерные белки чЦМВ UL128, UL130, UL131A, gH, gL, gB, gM и gN. Через 36 ч клетки фиксировали, обрабатывали с целью увеличения проницаемости мембраны и окрашивали моноклональными антителами человека, а затем козыми антителами к IgG человека. Фиг. 1 изображает связывание типичных антител с клетками HEK293T, экспрессирующими один или несколько белков чЦМВ. Табл. 6 показывает характер окрашивания всеми различными антителами клеток HEK293T, трансфицированных геном чЦМВ. За исключением антитела 15D8, которое окрашивало UL128-трансфицированные клетки, все другие антитела группы 2 не окрашивали клетки, трансфицированные одним геном, что позволяет предположить, что они могут распознавать эпитопы, требующие коэкспрессии нескольких генных продуктов. Действительно, пять антител (4N10, 10F7, 10P3, 4I22 и 8L13) окрашивали клетки, коэкспрессирующие UL130 и UL131A, шесть антител (2C12, 7B13, 7I13, 8C15, 8J16 и 9I6) окрашивали клетки, коэкспрессирующие UL128, UL130 и UL131A, и одно антитело (8I21) окрашивало клетки, трансфицированные UL128 и UL130, а также gH и gL. Все такие антитела также окрашивали клетки HEK293T, трансфицированные всеми генами, образующими комплекс gH/gL/UL128-130. Из антител группы 1 три (11B12, 13H11 и 3G16) окрашивали клетки, экспрессирующие белок gH чЦМВ, шесть (7H3, 10C6, 5F1, 6B4, 4H9 и 2B11) окрашивали клетки, экспрессирующие белок gB чЦМВ, и одно (6L3) окрашивало клетки, коэкспрессирующие белки gM и gN чЦМВ.

Таблица 6

Клетки НЕК293Т, трансфицированные:	Моноклональное антитело						
	Группа 2				Группа 1		
	15D8	4N10	2C12	8I21	11B12	7H3	6L3
		10F7	7B13		13H11	10C6	
		10P3	7I13		3G16	5F1	
		4I22	8C15			6B4	
		8L13	8J16			4H9	
			9I6			2B11	
UL128	+	–	–	–	–	–	nd ⁽¹⁾
UL130	–	–	–	–	–	–	nd
UL131A	–	–	–	–	–	–	nd
UL128+UL130	+	–	–	–	–	–	nd
UL128+UL131A	+	–	–	–	–	–	nd
UL130+UL131A	–	+	–	–	–	–	nd
UL128+UL130+UL131A	+	+	+	–	–	–	–
gH	–	–	–	–	+	–	–
gH+gL	–	–	–	–	+	–	–
gH+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	–	+	nd	nd
gL+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	–	–	nd	nd
gH+gL+UL128	+	–	–	–	+	nd	nd
gH+gL+UL130	–	–	–	–	+	nd	nd
gH+gL+UL131A	–	–	–	–	+	nd	nd
gH+gL+UL128+UL130	+	–	–	+	+	nd	nd
gH+gL+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	+	+	–	–
gB	–	–	–	nd	–	+	–
gM	nd	–	–	nd	nd	nd	–
gN	nd	–	–	nd	nd	nd	–
gM+gN	–	–	–	–	nd	nd	+

(1) nd - анализ не проводился.

Для дополнительного изучения идентичности антигенных сайтов, с которыми связываются антитела, были проведены эксперименты по перекрестной конкурентности. Для этого клетки НЕК293Т трансфицировали векторами, кодирующими полноразмерные белки чЦМВ gH, gL, UL128, UL130 и UL131A. Клетки затем инкубировали с 20-кратным избытком конкурентного чЦМВ-нейтрализующего антитела перед добавлением биотинилированного антитела. Эту процедуру повторяли несколько раз с разными конкурентными антителами и биотинилированными антителами. Эти эксперименты включали четыре антитела, описанные в патентной заявке № 11/969104 (11F11, 2F4 и 5A2) и патентной заявке № 12/174568 (6G4). Данные приведены в табл. 7А, В.

Таблица 7А

Конкурент (20- кратный избыток)	Специфичность ⁽¹⁾	Ингибирование связывания (%)						
		15D8- биотин	4N10- биотин	10F7- биотин	4I22- биотин	1F11- биотин	2F4- биотин	5A2- биотин
15D8	UL128	100	0	0	0	0	0	0
4N10	UL130/UL131A	0	100	0	0	0	0	100
10F7	UL130/UL131A	0	0	100	100	100	100	0
10P3	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	0	Nd
4I22	UL130/UL131A	nd	0	100	100	100	100	0
8L13	UL130/UL131A	nd	nd	100	nd	100	Nd	nd
1F11	UL130/UL131A	0	0	100	100	100	100	0
2F4	UL130/UL131A	nd	0	100	100	100	100	0
5A2	UL130/UL131A	nd	100	0	0	0	50⁽²⁾	100
2C12	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0	0
7B13	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
7I13	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	0	nd	nd
8C15	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd
8J16	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	0	0	nd
9I6	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	Nd	0	0	0	nd
6G4	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0	0
8I21	gH/gL/UL128/UL130	0	90	nd	0	0	0	95

(1) - специфичность, как указано в табл. 6;

(2) - конкуренция менее 100% может быть вызвана частичным перекрыванием эпитопов или стерическими препятствиями или пониженной аффинностью.

Таблица 7В

Конкурент (20- кратный избыток)	Специфичность ⁽¹⁾	Ингибирование связывания (%)					
		2C12- биотин	8C15- биотин	8J16- биотин	9I6- биотин	6G4- биотин	8I21- биотин
15D8	UL128	0	nd	nd	nd	0	0
4N10	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	90⁽²⁾
10F7	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
10P3	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
4I22	UL130/UL131A	0	nd	0	nd	nd	0
8L13	UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	nd	nd
1F11	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
2F4	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	0
5A2	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	92
2C12	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
7B13	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
7I13	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0
8C15	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
8J16	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	70	100	0
9I6	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
6G4	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
8I21	gH/gL/UL128/UL130	0	nd	nd	nd	0	100
3G16	gH	0	nd	nd	nd	0	0

(1) - специфичность, как указано в табл. 6;

(2) - конкуренция менее 100% может быть вызвана частичным перекрыванием эпитопов или стерическими препятствиями или пониженной аффинностью.

На основании данных в табл. 7А, В, можно различить по меньшей мере семь различных антигенных сайтов на комплексе чЦМВ, образуемом gH, gL, UL128 и UL130 (табл. 8). Сайт 1 присутствует в UL128 и определяется антителом 15D8. Сайты 2-4 образованы комбинацией UL130 и UL131A и определяются антителами 10F7, 4I22, 8L13, 1F11 и 2F4 (сайт 2), 4N10 и 5A2 (сайт 3) и 10P3 (сайт 4) соответственно. Сайты 5 и 6 образованы комбинацией UL128, UL130 и UL131A и определяются антителами 2C12, 7B13, 8C15, 8J16, 9I6 и 6G4 (сайт 5) и 7I13 (сайт 6) соответственно. Наконец, сайт 7 образован комбинациями gH, gL, UL128 и UL130 и определяется антителом 8I21. Антитела, определяющие сайт 7 и сайт 3, частично конкурируют друг с другом, что позволяет предположить, что эти сайты могут быть близкими в структуре комплекса gH/gL/UL128-131A.

Ожидается, что нейтрализующие антитела, нацеленные на разные эпитопы одной и той же мишени, могут быть использованы в комбинации для достижения надежной нейтрализации вирусной инфекции, что подтверждается на примере 10F7 и 4N10 или 8J16 и 7I13. Кроме того, ожидается, что нейтрализующие антитела, нацеленные на разные молекулы-мишени или комбинации молекул-мишеней, могут быть использованы вместе для достижения надежной нейтрализации вируса. В качестве одного примера табл. 8 позволяет предположить, что 15D8 и 10F7, 15D8 и 2C12 или 8J16 и 8I21 могут быть объединены для обеспечения эффектов аддитивной или синергичной нейтрализации чЦМВ.

Таблица 8

Антиген-мишень	Антигенный сайт	Антитела, определяющие антигенный сайт
UL128	1	15D8
UL130/UL131A	2	10F7, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4
UL130/UL131A	3	4N10, 5A2
UL130/UL131A	4	10P3
UL128/UL130/UL131A	5	2C12, 7B13, 8C15, 8J16, 9I6, 6G4
UL128/UL130/UL131A	6	7I13
gH/gL/UL128/UL130	7	8I21

Аналогично данным, приведенным в табл. 7, клетки НЕК293Т трансфицировали вектором, кодирующим полноразмерный gH, для изучения перекрестной конкурентности связывания анти-gH антител. Как видно на фиг. 2А и в табл. 9, были идентифицированы по меньшей мере два разных сайта связывания белка gH чЦМВ. Антитело 3G16 определяет один сайт и антитела 11B12 и 13H11 определяют второй сайт. Наконец, клетки НЕК293Т трансфицировали вектором, кодирующим полноразмерный gB, для изучения перекрестной конкурентности связывания анти-gB антител. Как видно на фиг. 2В и в табл. 10, были идентифицированы по меньшей мере три разных антигенных сайта белка gB чЦМВ. Антитело 6B4 определяет один сайт, 7H3 определяет второй сайт и набор 10C6, 5F1, 4H9 и 2B11 определяет третий сайт. Антитело 6B4 (распознающее gB сайт 1) реагирует при анализе методом ELISA с

пептидами 69-78 gB (значение EC_{50} 0,044 мкг/мл). Ожидается, что антитела, нацеленные на разные сайты даже одной и той же молекулы-мишени, могут быть использованы в комбинации для достижения надежной нейтрализации вируса.

Таблица 9

Конкурент (20- кратный избыток)	Специфичность ⁽¹⁾	Ингибирование связывания (%):			Антигенный сайт gH
		3G16- биотин	11B12- биотин	13H11- биотин	
3G16	gH	100	0	0	1
11B12	gH	0	100	100	2
13H11	gH	0	100	100	2

(1) - как определено в табл. 6.

Таблица 10

Конкурент (20- кратный избыток)	Специфичность ⁽¹⁾	Ингибирование связывания (%):						Антигенный сайт gB
		7H3- биотин	10C6- биотин	5F1- биотин	6B4- биотин	4H9- биотин	2B11- биотин	
6B4	gB	0	0	0	100	0	0	1
7H3	gB	100	0	0	0	0	0	2
10C6	gB	0	100	100	0	100	100	3
5F1	gB	0	100	100	0	100	100	3
4H9	gB	0	100	100	0	100	100	3
2B11	gB	0	100	100	0	100	100	3

(1) - как определено в табл. 6;

(2) - конкуренция ниже 100% может быть вызвана частичным перекрытием эпитопов, стерическими препятствиями или пониженной аффинностью.

Суммируя, можно указать, что 15D8 связывается с эпитопом UL128, который отличается от эпитопа, распознаваемого 2C12, 7B13, 6G4 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A), и от эпитопа, распознаваемого 8I21 (специфическое по отношению к комбинации gH, gL, UL128 и UL130). В дополнение к этому связывание 15D8 с его эпитопом не ингибируется 4N10, 10F7, 10P3 и 1F11 (все специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A).

4N10 связывается с эпитопом, который требует экспрессии UL130 и UL131A и который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопами, распознаваемыми 5A2 (специфическое по отношению к комбинации UL130 и UL131A) и 8I21 (специфическое по отношению к комбинации gH, gL, UL128 и UL130), но отличается от эпитопов, распознаваемых 10F7, 4I22, 1F11, 2F4 (все специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A), 2C12 и 6G4 (оба специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A). В дополнение к этому связывание 4N10 с его эпитопом не ингибируется 15D8 (специфическое по отношению к UL128).

10F7 связывается с эпитопом, который требует экспрессии UL130 и UL131A и который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 4I22, 8L13, 1F11 и 2F4, но отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 4N10 и 5A2 (оба специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A), а также отличается от эпитопов, распознаваемых 2C12 и 6G4 (оба специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A). В дополнение к этому связывание 10F7 с его эпитопом не ингибируется 15D8 (специфическое по отношению к UL128) или 13H11 (специфическое по отношению к gH).

4I22 связывается с эпитопом, который требует экспрессии UL130 и UL131A и который является таким же или частично перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 2F4, 1F11 и 10F7, но отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 4N10, 10P3 и 5A2 (все специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A), а также отличается от эпитопов, распознаваемых 2C12, 8C15, 8J16, 9I6, 6G4 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A) и 8I21 (специфическое по отношению к комбинации gH, gL, UL128 и UL130). В дополнение к этому связывание 4I22 с его эпитопом не ингибируется антителами 15D8 (специфическое по отношению к UL128) или 13H11 (специфическое по отношению к gH).

2C12 связывается с эпитопом, который требует экспрессии генных продуктов UL128, UL130 и UL131A чЦМВ и который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 7B13, 8C15, 8J16, 9I6 и 6G4, но отличается от эпитопа, распознаваемого 7H13 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A), и отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 15D8 (специфическое по отношению к UL128), 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4, 5A2 (все специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A) и 8I21 (специфическое по отношению к комбинации gH, gL, UL128 и UL130). В дополнение к этому связыва-

ние 2C12 с его эпитопом не ингибируется 3G16 (специфическое по отношению к gH).

8C15 связывается с эпитопом, который требует экспрессии генных продуктов UL128, UL130 и UL131A чЦМВ и который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 2C12, 7B13, 8J16, 9I6 и 6G4, но отличается от эпитопа, распознаваемого 7I13 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A).

8J16 связывается с эпитопом, который требует экспрессии генных продуктов UL128, UL130 и UL131A чЦМВ и который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 2C12, 7B13, 8C15, 9I6 и 6G4, но отличается от эпитопа, распознаваемого 7I13 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A), и от эпитопа, распознаваемого 4I22 (специфическое по отношению к комбинации UL130 и UL131A).

9I6 связывается с эпитопом, который требует экспрессии генных продуктов UL128, UL130 и UL131A чЦМВ и который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 2C12, 7B13, 8C15, 8J16 и 6G4, но отличается от эпитопа, распознаваемого 7I13 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A), и от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 2F4 и 5A2 (специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A).

8I21 связывается с эпитопом, который требует экспрессии генных продуктов gH, gL, UL128 и UL130 чЦМВ и который может частично перекрываться с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 4N10 и 5A2 (оба специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A), но отличается от эпитопов, распознаваемых 15D8 (специфическое к UL128), 10F7, 10P3, 4I22, 1F11, 2F4 (все специфические по отношению к комбинации UL130 и UL131A), 2C12, 7B13, 7I13, 8C15, 8J16, 9I6 и 6G4 (все специфические по отношению к комбинации UL128, UL130 и UL131A). В дополнение к этому связывание 8I21 с его эпитопом не ингибируется 3G16 (специфическое по отношению к gH).

3G16 связывается с эпитопом gH, который отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 11B12 и 13H11 (оба специфические по отношению к gH).

11B12 связывается с эпитопом gH, который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом, распознаваемым 13H11, и отличается от эпитопов, распознаваемых 3G16 (оба специфические по отношению к gH).

13H11 связывается с эпитопом gH, который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом, распознаваемым 11B12, и отличается от эпитопов, распознаваемых 3G16 (оба специфические по отношению к gH).

6B4 распознает эпитоп gB, который отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 7H3, 4H9, 5F1, 10C6 и 2B11 (все специфические по отношению к gB).

7H3 связывается с эпитопом gB, который отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 6B4, 7H3, 4H9, 5F1, 10C6 и 2B11 (все специфические по отношению к gB).

10C6 связывается с эпитопом gB, который является таким же или частично перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 5F1, 4H9 и 2B11, но отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 7H3 и 6B4 (все специфические по отношению к gB).

5F1 связывается с эпитопом gB, который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 10C6, 4H9 и 2B11, но отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 6B4 и 7H3 (все специфические по отношению к gH).

4H9 связывается с эпитопом gB, который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 5F1, 10C6 и 2B11, но отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 6B4 и 7H3 (все специфические по отношению к gH).

2B11 связывается с эпитопом gB, который является таким же или в значительной степени перекрывается с эпитопом (эпитопами), распознаваемыми 5F1, 10C6 и 4H9, но отличается от эпитопа (эпитопов), распознаваемых 6B4 и 7H3 (все специфические по отношению к gH).

Пример 3. Объем нейтрализующей активности антитела 15D8.

UL128 представляет собой наиболее консервативный ген локуса UL132-128. Однако последовательности, выделенные из некоторых клинических изолятов, показали существование 10 вариантов одной или нескольких мутаций при сравнении с последовательностью VR1814. Авторы поэтому провели исследования того, влияют ли какие-либо из этих мутаций на связывание UL128-специфического антитела 15D8. С этой целью было проведено выравнивание опубликованных аминокислотных последовательностей вариантов UL128 из клинических изолятов (VR4603-M, VR4836-M, VR5001-M, VR4254-M, VR4969-M, VR4313-M, VR4116-M, VR5235-T, VR5055-T, VR4168-A, VR1814-PCR) и лабораторных штаммов (Towne, TB40/E, AD169, Merlin и Toledo), и был синтезирован ген, кодирующий белок, который включает все описанные аминокислотные замены, а также дополнительную мутацию, которая, как обнаружено, образуется с очень высокой частотой *in vitro* при ПЦР-амплификации (F33V). Синтетический ген имел следующую нуклеотидную последовательность:

atgaacagcaagacctgacgccgttcttgacgaccttggtggctgctattggaccacagccgcg

gtgccgcgggtacgcgcagaagaatgttgcaattcataaacgtcaaccacccgccggaacgc
 tgttacgatttcaaaatgtgcaatctgttcaccgtcgcgctgcggtgtccggacggcggaagtc
 tgctacagtccccgagaaaacggctgagattcgcgggatcgtcaccaccatgacccattcattg
 acacgccaggtcatccacaacaaactgacgagctgcaactacaatccgttatacctgaagct
 gacggggaatacgtcgcggcaaagtgagcgacaaggcgagctacctgctggggcccgctggc
 agcgttccctatcgatggatcaacctggaatacgacaagataacccggatcgtgggcctggat
 cagtacctggagagcggttaagaaacacaaacggctggatgtgtgccgcgctaaaatgggctat
 atgctgcagtag.

Клетки НЕК293Т трансфицировали исходным UL128 из VR1814 или панмутированным геном и окрашивали серийными разведениями антитела 15D8. Как показано на фиг. 3, исходный и панмутированный белки UL128 распознавались 15D8 со сравнимой эффективностью (насыщенное окрашивание примерно при 0,2 мкг/мл). Эти результаты указывают, что 15D8 распознает высококонсервативный эпитоп кодированного белка UL128.

Все патенты и публикации, упоминаемые в настоящем документе, настоящим полностью включены в данное описание в качестве ссылок.

Следует отметить, что существуют альтернативные способы реализации настоящего изобретения и что различные модификации могут быть выполнены без выхода за пределы объема и сущности изобретения. Соответственно приведенные варианты осуществления должны рассматриваться как иллюстративные и неограничивающие, и изобретение не должно быть ограничено приведенными в настоящем документе деталями, а может быть модифицировано в пределах объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

Список литературы (содержание включено в настоящий документ в качестве ссылки)

- [1] Plachter et al. (1996) *Adv Virus Res* 46:195-261.
- [2] Gerna et al. (2002) *J Med Virol* 66:335-339.
- [3] Adler, B., L. Scrivano, Z. Ruzcics, B Rupp, C. Sinzger, and U Koszinowski 2006. Role of human cytomegalovirus UL131A in cell type-specific virus entry and release *J Gen Virol* 87:2451-2460.
- [4] Gerna, G., E. Percivalle, D. Lilleri, L. Lozza, C. Fornara, G. Hahn, F. Baldanti, and M.G. Revello. 2005. Dendritic-cell infection by human cytomegalovirus is restricted to strains carrying functional UL131-128 genes and mediates efficient viral antigen presentation to CD8+ T cells. *J Gen Virol* 86:275-284.
- [5] Hahn, G., M.G. Revello, M. Patrone, E. Percivalle, G. Campanini, A. Sarasini, M. Wagner, A. Gallina, G. Milanesi, U. Koszinowski, F. Baldanti, and G. Gerna. 2004. Human cytomegalovirus UL131-128 genes are indispensable for virus growth in endothelial cells and virus transfer to leukocytes. *J Virol* 78:10023-10033.
- [6] Patrone, M., M. Seechi, L. Fiorina, M. Ierardi, G. Milanesi, and A Gallina. 2005. Human cytomegalovirus UL130 protein promotes endothelial cell infection through a producer cell modification of the virion. *J Virol* 79:8361-8373.
- [7] Wang, D., and T. Shenk. 2005. Human cytomegalovirus virion protein complex required for epithelial and endothelial cell tropism. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:18153-18158.
- [8] Wang, D., and T. Shenk. 2005 Human cytomegalovirus UL131 open reading frame is required for epithelial cell tropism. *J Virol* 19:10330-10338.
- [9] Nigro et al. 2005. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353:1350-1362.
- [10] Borucki et al. 2004, A phase II, double-masked, randomized, placebo-controlled evaluation of a human monoclonal anti-Cytomegalovirus antibody (MSL-109) in combination with

standard therapy versus standard therapy alone in the treatment of AIDS patients with Cytomegalovirus retinitis. *Antiviral Res* 64:103-111.

[11] McLean et al. 2005. Recognition of human cytomegalovirus by human primary immunoglobulins identifies an innate foundation to an adaptive immune response. *J Immunol*, 174:4768-4778.

[12] Lefranc et al. 2003. IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains. *Dev Comp Immunol* 27(1):55-77.

[13] Lefranc et al. 1997. Unique database numbering system for immunogenetic analysis. *Immunology Today*, 18:509.

[14] Lefranc (1999) *The Immunologist*, 7:132-136.

[15] US 3766162

[16] US 3791932

[17] US 3817837

[18] US 4233402

[19] US 4676980

[20] US 4831175

[21] US 5595721

[22] WO00/52031

[23] WO00/52473

[24] US 4766106

[25] US 4179337

[26] US 4495285

[27] US 4609546

[28] Knauf et al. (1988) *J. Bio. Chem.* 263:15064-15070.

[29] Gabizon et al. (1982) *Cancer Research* 42:4734.

[30] Cafiso (1981) *Biochem Biophys Acta* 649:129.

[31] Szoka (1980) *Ann. Rev. Biophys. Eng.* 9:467.

[32] Poznansky et al. (1980) *Drug Delivery Systems* (R.L. Juliano, ed Oxford, N. Y.) pp. 253-315.

[33] Poznansky (1984) *Pharm Revs* 36:277.

[34] Kohler, G. and Milstein, C, 1975, *Nature* 256:495-497.

[35] Kozbar et al. 1983, *Immunology Today* 4:72.

[36] WO2004/076677

[37] Chapter 4 of Kuby *Immunology* (4th edition, 2000; ASIN: 0716733315.

[38] Jones et al. *Biotechnol Prog* 2003, 19(1):163-8.

[39] Cho et al. *Cytotechnology* 2001, 37:23-30.

[40] Cho et al. *Biotechnol Prog* 2003, 19:229-32

[41] US 5807715

[42] US 6300104

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Институт исследований в биомедицине

<120> АНТИТЕЛА, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУС ЧЕЛОВЕКА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

<130> NVT-003PC

<140> PCT/IB2009/006641

<141> 2009-07-15

<150> 61/081,334

<151> 2008-07-16

<160> 370

<170> патентная версия 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Val
 1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val
 1 5

<210> 3

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Arg Gly Ile Leu Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Asn Thr Pro
 1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Lys Ala Ser
 1

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Ser Trp Thr

1

5

<210> 7
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 ggaggcacct tcagcagcta tggt 24

<210> 8
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 gtcaccccta tctttgatac agta 24

<210> 9
 <211> 63
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 gcgagaggaa ttctagcata ttgtggtggt gattgctata ataccctta cggtatggac 60
 gtc 63

<210> 10
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 cagagtatta gtagctgg 18

<210> 11
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 aaggcgtct 9

<210> 12
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 caacagtata atagttcgtg gacg 24

<210> 13
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13

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

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

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

Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ile Leu Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Asn Thr Pro
 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 14

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ile Gly Val Pro Ser Arg Ile Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Ser Trp Thr

85

90

95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 15

<211> 385

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 15

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagggtc 60

tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgtta tcatctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gtcttgagtg gatggggggg gtcattcccta tctttgatac agtaaattac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag tactgcctac 240

atggagctga gcagcctgaa atctgaggac acggccgtat attactgtgc gagaggaatt 300

ctagcatatt gtggtggtga ttgctataat accccttacg gtatggacgt ctggggccaa 360

gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385

<210> 16

<211> 319

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 16

gacatccaga tgaccagtc tcttccatc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggatatca gcagaaacca 120

gggaaagccc caaaactcct aatctataag gcgtctagtt tagaaattgg ggtcccatca 180

aggatcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt cgtggacgtt cggccaaggg 300

acgaagggtgg aatcaaac 319

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Thr Arg Ala Ser Ser Leu Leu Trp Leu Leu Asn Pro Gln Pro Asn Phe
1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Asn Ile Gly Ser Asn Asn
1 5

<210> 21

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Asp Asp Ser
1

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val
1 5 10

<210> 23

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 23

ggattcacct ttggtgatta tgct

<210> 24
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 30

<210> 25
 <211> 54
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 actagagcat cttcattact atggttacta aaccctcaac ccaactttga ctac 54

<210> 26
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 aacattggaa gtaacaat 18

<210> 27
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 27
 gatgatagc 9

<210> 28
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 28
 caggtgtggg atagtagtag tgatcatccg gta 33

<210> 29
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29

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

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

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

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Arg Ala Ser Ser Leu Leu Trp Leu Leu Asn Pro Gln Pro
 100 105 110

Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 30
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 30

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

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

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

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

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

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

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

<210> 31
 <211> 382
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc

60

tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300
gcatcttcat tactatgggt actaaaccct caacccaact ttgactactg gggccaggga 360
accctgggtca ccgtctctc ag 382

<210> 32
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 32
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaac aatgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccttg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctag 325

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr Arg
1 5

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Thr Tyr Gly Val Val Tyr Ser Tyr Ser Ala

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

Val Leu Pro Asn Gln Tyr
 1 5

<210> 37
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37

Lys Asp Thr
 1

<210> 38
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38

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

<210> 39
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 ggattcacct ttcataacta tcgc

24

<210> 40
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 40
 ataaagcaag atggaagtga gaaa

24

<210> 41
 <211> 57
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 41
gcgaggggtg aagggtacac ctatgggtgtc gtctactcct attccgctat ggacgtc 57

<210> 42
<211> 18
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 42
gtattgccaa accaatat 18

<210> 43
<211> 9
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 43
aaagacact 9

<210> 44
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 44
caatcagcag acagcagtgg tgccgattat gtc 33

<210> 45
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Ser Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Thr Tyr Gly Val Val Tyr Ser Tyr Ser Ala

	100		105		110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser					
	115		120		125
<210>	46				
<211>	108				
<212>	PRT				
<213>	Homo sapiens				
<400>	46				
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln					
1	5		10		15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asn Val Leu Pro Asn Gln Tyr Ala					
	20		25		30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr					
	35		40		45
Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser					
	50		55		60
Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu					
65	70		75		80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Ala Asp					
	85		90		95
Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu					
	100		105		

<210>	47	
<211>	379	
<212>	ДНК	
<213>	Homo sapiens	
<400>	47	
gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtccggc ctgggggggtc cctgagactc		60
tcatgtgcag cctctggatt cacctttcat aactatcgca tgaactgggt ccgccaggct		120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatcctat		180
gtggactctg tgagggggccg attcaccacc tccagagaca actccaagaa ttcactctat		240
ctgcaaatta acagcctgcg agccgaggac acggctgtct attactgtgc gaggggtgaa		300
gggtacacct atggtgtcgt ctactcctat tccgctatgg acgtctgggg ccaagggacc		360
acagtcacgc tctcctcag		379

<210> 48
 <211> 325
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 tctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60
 acctgctctg gaaatgtatt gccaaaccaa tatgcttctt ggtaccagca gaagccaggc 120
 cagggccctg tattggtgat atataaagac actgagaggc cctcagggat ccctgggcga 180
 ttctctgggt ccagctcagg gacgacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagag 240
 gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtgccgatta tgtcttcgga 300
 actgggacca aggtcaccgt cctag 325

<210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 49

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 50
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys
 1 5

<210> 51
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51

Ala Arg Glu Glu Leu Val Gly Leu Met Pro Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly
 1 5 10 15

Leu Asp Val

<210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52

Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
1 5

<210> 53
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Asp Asn Asp
1

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Ala Val Val
1 5 10

<210> 55
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 55
ggattcacct tcagttccta tgct

24

<210> 56
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 56
atttcatatg atggcgacaa caaa

24

<210> 57
<211> 57
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 57
gcgagagaag agttagtcgg gttgatgcct ccctattaca actacggatt ggacgtc

57

<210> 58
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 58
aactccaaca tcgggaataa ttat

24

<210> 59

<211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 gacaatgat

9

<210> 60
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 gaaacatggg ataccagcct gagtgctgct gttgtc

36

<210> 61
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 61

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Glu Leu Val Gly Leu Met Pro Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly
 100 105 110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 62
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62

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

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

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

Ile Tyr Asp Asn Asp His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

Ser Ala Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 63

<211> 379

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 63

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggg gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt tcctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atttcatatg atggcgacaa caaattctac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaggatc tccagagaca catccaagaa tacactgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgcggac acggctatat attactgtgc gagagaagag 300
ttagtcgggt tgatgcctcc ctattacaac tacggattgg acgtctgggg ccaaggaacc 360
acggtcaccc tctcgtcag 379

<210> 64

<211> 334

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 64

cagtctgtgt tgactcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcaactc caacatcggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120
ccaggaagag ccccaaaact cctcatttat gacaatgatc accgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggtcacac cggactccag 240

actggggacg aggcgcgatta ttactgcgaa acatgggata ccagcctgag tgctgctgtt 300

gtcttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctac 334

<210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 65

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

<210> 66
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Ile Tyr Trp Asn Gly Asn Glu
 1 5

<210> 67
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67

Val His Trp Pro Gln Gly Leu Thr Thr Val Thr Arg Leu Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 68
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68

Thr Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Phe
 1 5

<210> 69
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69

Asp Val Ser
 1

<210> 70
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Asn Phe Phe Ser Tyr Val
 1 5 10

<210> 71
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 ggcttctcac tcaacactaa tggagtgggt

30

<210> 72
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 atttactgga atggtaatga g

21

<210> 73
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 73
 gtacactggc cccaagggtt gactacgggtg acaagacttg cttttgatat c

51

<210> 74
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 74
 accagtgatg ttggtcgtta taacttt

27

<210> 75
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 75
 gatgtcagt

9

<210> 76
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 76

tgctcatatg caggcggcaa ttttttctct tatgtc

36

<210> 77
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 77

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Asn
 20 25 30

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

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

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 78
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Phe Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 79

<211> 376

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 79

cagatcacct tgagggagtc tggctcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggctt ctcaactcaac actaatggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcaactcatctt actggaatgg taatgagggc 180
tacagccct ctctgaaaag cagactcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccagggtg 240
gtcctgacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgtacactgg 300
ccccaagggg tgactacggg gacaagactt gcttttgata tctggggcca agggactatg 360
gtcacgctct cttcag 376

<210> 80

<211> 337

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 80

cagtctgccc tgactcagcc tcgtcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcttgcaact gaaccaccag tgatgttggt cgttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
caccaggga aagccccaa actcctgatg tatgatgtca gtcagcggcc ctgaggggtc 180
cctagtcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctgt tttttactgc tgcctatatg caggcggcaa ttttttctct 300
tatgtcttcg gaactgggac caaggtcacc gtcctag 337

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gly Gly Ser Ile Arg Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 82
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82

Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
 1 5

<210> 83
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83

Ala Arg His Asp Val Ile Val Val Arg Gly Val Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 84
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84

Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr Asn Leu
 1 5

<210> 85
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

Asp Gly Ser
 1

<210> 86
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

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

<210> 87
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 87

ggtggctcca tccggagtta ctac	24
<210> 88	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 88	
atctattaca gtgggaacac c	21
<210> 89	
<211> 42	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 89	
gcgagacatg atgtgatagt agtccgcggt gtctttgatg tc	42
<210> 90	
<211> 27	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 90	
agcagtgata ttggaactta taacctt	27
<210> 91	
<211> 9	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 91	
gatggcagt	9
<210> 92	
<211> 36	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 92	
tgctcatatg ctggtactag cgatttccttt gtgggtt	36
<210> 93	
<211> 120	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 93	
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
1 5 10 15	
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Ser Tyr	
20 25 30	

031177

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

Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Gln
50 55 60

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

Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Asp Val Ile Val Val Arg Gly Val Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 94
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr
85 90 95

Ser Asp Phe Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 95
<211> 361
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 95
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccaggt ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatccgg agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccaggggaagg gactggagtg gattgggcac atctattaca gtgggaacac caactacagc 180
ccctccctcc agagtcgagt caccatatca ttagacacgc ccaagaacca attctccctg 240
cggtctgagct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtctatt actgtgcgag acatgatgtg 300
atagtagtcc gcggtgtctt tgatgtcttg ggccaaggga cagtggtcac cgtctcttca 360
g 361

<210> 96
<211> 337
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 96
cagtctgccc tgactcagcc tgctccgtg tctgggtcac ctggacagtc gatcaccatc 60
tcttgcaactg gaaccagcag tgatattgga acttataacc ttgtctcctg gtaccaacaa 120
caccaggga aagcccccaa agtcctaatt tatgatggca gtaagcggcc ctcagggggtt 180
tctagtcgct tctctgcctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgagactga ttattactgc tgetcatatg ctggtactag cgatttcttt 300
gtggtttttcg gcgaggggac caagctgacc gtctctgg 337

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Gly Asp Thr Phe Pro Ala Tyr Trp
1 5

<210> 98
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Ile Tyr Pro Ile Asp Ser Glu Thr
1 5

<210> 99
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Ala Arg Gly Thr Ser Thr Gly Leu Arg Glu Ala Phe His Ile
1 5 10

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Gln Ser Leu Gly Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 101

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Glu Val Ser
1

<210> 102

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Met Cys Ser
1 5 10

<210> 103

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 103

ggagacactt ttcccgcta ctgg

24

<210> 104

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 104

atctatccta ttgactctga gacc

24

<210> 105

<211> 42

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 105

gcccggggga caagtactgg cctcagagag gcttttcata tc 42

<210> 106
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 106
 caaagcctcg gatacagtga tggaaacacc tat 33

<210> 107
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 107
 gaggtttct 9

<210> 108
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 108
 atgcaaggta cacactggcc tcccatgtgc agt 33

<210> 109
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 109

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Arg Glu Ser Gly Asp Thr Phe Pro Ala Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Ile Asp Ser Glu Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Thr Ser Thr Gly Leu Arg Glu Ala Phe His Ile Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 110
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 110

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

Gln Pro Ala Tyr Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Gly Tyr Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Thr His Trp Pro Pro Met Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 100 105 110

Ile Lys

<210> 111
 <211> 364
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 111
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 tctgttaggg aatctggaga cacttttccc gcctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggaatt atctatccta ttgactctga gaccacatat 180
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctggac tccgccatctt attactgtgc ccgggggaca 300
 agtactggcc tcagagaggc ttttcatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360

tcag 364

<210> 112
 <211> 343
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 112
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctggccgtca cccttggaca gccggcctac 60
 atctcctgca ggtcaagtca aagcctcgga tacagtgatg gaaacaccta tttgaattgg 120
 tttcagcaga gaccaggcca atctcccagg cgctaattt atgagggttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcgggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgagga tgttgggact tattactgca tgcaaggtag aactggcct 300
 cccatgtgca gttttggcca ggggaccaag ttggagatca aac 343

<210> 113
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 113

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1 5

<210> 114
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114

Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Lys
 1 5

<210> 115
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 115

Ala Arg Asp Glu Gly Val Gln Met Val Phe Ala Met Pro Asp Tyr Gly
 1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 116
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 116

Lys Leu Gly Asp Lys Phe
1 5

<210> 117

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Gln Asp Ser
1

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala His Tyr Val
1 5 10

<210> 119

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 119

ggattcacct tcagtaatta tggc

24

<210> 120

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 120

atatggaatg atggaagtaa gaaa

24

<210> 121

<211> 57

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 121

gcgagagatg aaggtgtaca aatggtgttc gccatgcctg actacggtat ggacgtc

57

<210> 122

<211> 18

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 122

aaattggggg ataaattc

18

<210> 123
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 123
 caagattcc

9

<210> 124
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 124
 caggcgtggg acagcagcac tgcccattat gtc

33

<210> 125
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 125

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

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

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

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Glu Gly Val Gln Met Val Phe Ala Met Pro Asp Tyr Gly
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 126
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126

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

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

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

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

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

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

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

<210> 127

<211> 379

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 127

cagggtgcagt tgctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa gaaatattat 180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacagtatat 240
ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgaa 300
gggtgtacaaa tgggtgttcgc catgcctgac tacgggtatgg acgtctgggg ccaggggacc 360
acggtcaccg tctctcag 379

<210> 128

<211> 325

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 128

tctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acttgctctg gagataaatt gggggataaa ttcgcttgct ggtatcagca gaggccaggc 120
cagtctocta tactgggtcat ctatcaagat tccaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctgggt ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tccgcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgcccatta tgtcttcgga 300
 actgggacca aggtcacctg ccttg 325

<210> 129
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 129

Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr Gly
 1 5

<210> 130
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

Ile Pro Ser Asp Gly Asn Tyr Gln
 1 5

<210> 131
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Ala His Leu Gly Gly Gly Leu Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Glu Phe
 1 5

<210> 133
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 133

Asp Val Asp
 1

<210> 134
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

Tyr Ser Ser Ala Asp Thr Trp Val
 1 5

<210> 135
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 135
 ggattctcct tcagtaatta tggc

24

<210> 136
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 136
 ataccgtctg atggaaatta tcaa

24

<210> 137
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 137
 gccacctcg ggggggggttt atttgacttc

30

<210> 138
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 138
 agcagtgatg ttggtgggta tgagttt

27

<210> 139
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 139
 gatgtcgat

9

<210> 140
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 140
 tactcatctg cagacacctg ggtc

24

<210> 141
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 141

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr His Cys
 85 90 95

Ala His Leu Gly Gly Gly Leu Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 142
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 142

Gln Ser Ala Leu Asn Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 143
<211> 352
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 143
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggggggtc cctgagattg 60
tctgtgcag cgtctggatt ctcttcagc aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atacctctg atggaaatta tcaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca attccaggaa cacgttgtat 240
ctgcaaatga agagcctgag agctgaggac acggctagat atcattgtgc ccacctcggg 300
gggggtttat ttgacttctg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 144
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 144
cagtctgccc tgaatcagcc tcgctcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtctccatc 60
tctgcactg gctccagcag tgatgttggg gggttatgagt ttgtctcctg gtaccaacac 120
caccaggca aagcccccaa actcataatt tatgatgtcg ataagcggcc ctgaggggtc 180
cctgateget tctctggctc caggtctggc gacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc tactcatctg cagacacctg ggtcttcggc 300
ggagggacca agctcactgt cctag 325

<210> 145
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Gly Gly Phe Thr Ser Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 146

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 146

Val Tyr Tyr Gly Glu Ser Thr
 1 5

<210> 147
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 147

Ala Arg Glu Val Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 148
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 148

Gln Ser Val Ser Gly Gly Tyr
 1 5

<210> 149
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 149

Gly Ala Ser
 1

<210> 150
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150

Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 151
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 151
 ggtggcttca ccagtagtta ttat

<210> 152
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 152
 gtgtattacg gtgaaagtac c 21

<210> 153
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 153
 gcgagagaag tggataaacg gggctttgac tac 33

<210> 154
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 154
 cagagtgtta gcggcgggta c 21

<210> 155
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 155
 ggtgcatcc 9

<210> 156
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 156
 cagcagtatg gtaggacacc gctcact 27

<210> 157
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 157

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Phe Thr Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Val Tyr Tyr Gly Glu Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Val Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 158
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 158

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

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

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

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

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

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

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

<210> 159
 <211> 352
 <212> DHK
 <213> Homo sapiens

<400> 159

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc

60

acctgcagtg tctctggtgg cttcaccagt agttattatt ggagttggat ccggcaggcc 120
cccgggaagg gactggagtg gattggctat gtgtattacg gtgaaagtac cgattacaac 180
ccctccctca agagtcgagc caccatatca atagacacgt ccaagaacca attctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtctatt attgtgcgag agaagtggat 300
aaacgggggt ttgactactg gggccaggga gccctgggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 160
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 160
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctatctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc ggcggttact tagcctggta ccagcaggaa 120
cctggccagg ctcccagget cgtcacttat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgccagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac cagactggag 240
ccagaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta ggacaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaac 325

<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Ile Ser Tyr Asp Ala Ser Ser Lys
1 5

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Ala Lys Ala Leu Arg Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Ser Asp Pro Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Ser Val Ser Ser Asp Phe
1 5

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro Pro
1 5

<210> 165
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 165
ggattcacct tcagtaacta tggc 24

<210> 166
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 166
atatcttatg atgcaagtag taaa 24

<210> 167
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 167
gcgaaagccc tacgatatct tgactgggtc ctctcggacc ccttcgacta c 51

<210> 168
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 168
cagagtgtta gtagcgactt c 21

<210> 169
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 169
cagcagtatg ctgcctcacc gccc 24

<210> 170
<211> 124

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 170

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Ala Ser Ser Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Ala Leu Arg Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Ser Asp Pro Phe Asp
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 171
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 171

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

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

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

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

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

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

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

<210> 172

<211> 373

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 172

caggtgcaac tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctcagactc 60
 tctctgtgcag cctctgggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt cgcagggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcttatg atgcaagtag taaatactat 180
 acagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgttt 240
 ctgcaaatga acagcctgag aggtgaagac acggctgtgt attactgtgc gaaagcccta 300
 cgatatcttg actggttctt ctgggacccc ttcgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
 accgtctctt cag 373

<210> 173

<211> 322

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 173

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agcgacttct tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag ccgactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag cagtatgctg cctcaccgcc cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Gly
 1 5

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Pro
1 5

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Ala Lys Asp Trp Ala Leu Phe Arg Trp Leu Arg Thr Phe Asp His
1 5 10 15

<210> 177

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Gln Ser Val Gly Ile Asn
1 5

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

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

<210> 179

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 179

ggattcacct tcagtagcga cggc

24

<210> 180

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 180

atatcatctg acggaagtac tcca

24

<210> 181

<211> 45

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 181
gccaaagatt gggcattatt tcggtggcta cgaacctttg atcat 45

<210> 182
<211> 18
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 182
cagagtgttg gcatcaat 18

<210> 183
<211> 30
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 183
caacaatata atgactggcc tccgtggacg 30

<210> 184
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Trp Ala Leu Phe Arg Trp Leu Arg Thr Phe Asp His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185

<211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 185

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

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

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 186
 <211> 367
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 186

ctgggtggaac tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agcgacggca tgcactgggt ccgccagagt 120
 ccaggcaggg ggctggaatg ggtggccttt atatcatctg acggaagtac tccatactat 180
 gctgactcgc tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
 ctgcaaataga acagcctcag agctgaggac acggctatgt acttctgtgc caaagattgg 300
 gcattatttc ggtggctacg aacctttgat cattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctcag 367

<210> 187
 <211> 325
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 187

gaaacggtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctctggggg aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagggttggc atcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
 gggcaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggcctctgg tttcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcaactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtctatta ctgtcaacaa tataatgact ggcctccgtg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggagat caaac 325

<210> 188
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
 1 5

<210> 189
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 189

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile
 1 5

<210> 190
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 190

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

<210> 191
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 191

Lys Leu Gly Glu Lys Tyr
 1 5

<210> 192
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192

Gln Asp Thr

1

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 193

Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile
 1 5

<210> 194
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 194
 ggatacagct ttaccaacta ctgg 24

<210> 195
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 195
 atctatcctg gtgactctga tatc 24

<210> 196
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 gcgagacatg caatacgagg agatggggtt gactac 36

<210> 197
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 197
 aaattggggg aaaaatac 18

<210> 198
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 198
 caagatacg 9

<210> 199
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 199
caggcgtggg acaccaacac tgtgata

27

<210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Asn Ala Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

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

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

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

031177

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

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

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

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

<210> 202

<211> 358

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 202

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc	60
tctgttcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg	120
cccggaag gcttgagtg gatgggcac atctatcctg gtgactctga tatcaaatac	180
agcccgctct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag taatgccttc	240
ctccagtggc gaagcctgag ggccctggac accgccatgt attactgtgc gagacatgca	300
atacgaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag	358

<210> 203

<211> 319

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 203

tctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc	60
acctgctctg gagataaatt gggggaaaaa tacgcttgct ggtatcagca gaagccaggc	120
cagtcctctg ttttggtcat gtatcaagat acgaagcggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctgggt ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccgggctatg	240
gatgaagctg actattactg tcaggcgtgg gacaccaaca ctgtgatatt cggcggaggg	300
accaagctga ccgtcctag	319

<210> 204

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 205
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 205

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

<210> 206
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 206

atctatcctg gtgactctga tacc

24

<210> 207
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 207

gggagacatg caatacgagg agatgggttt gactac

36

<210> 208
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 208

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80

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

Gly Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 209

<211> 358

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 209

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaagatc 60

tctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcatc atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180

agcccgtcct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag tactgccttc 240

ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtgg gagacatgca 300

atacgaggag atggggttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

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

<210> 211

<211> 36

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 211

gagagacatg caatacgagg agatggggtt gactac 36

<210> 212

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80

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

Glu Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 213
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 213

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

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

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

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

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

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

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

<210> 214
 <211> 358
 <212> DHK
 <213> Homo sapiens

<400> 214

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggcacg atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180
 agcccgtect tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag tactgccttc 240
 ctccagtggc gaagcctgag ggccctcggac accgccatgt attactgtga gagacatgca 300
 atacgaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 215
 <211> 319
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 215
 tcctatgtcc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60
 acctgctctg gagataaatt gggggaaaaa tacgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtcacctg ttttggatc gtatcaagat acgaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctgggt ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccgggctatg 240
 gatgaagctg actattactg tcaggcgtgg gacaccaaca ctgtgatatt cggcggaggg 300
 accaagctga cgcctcag 319

<210> 216
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 216

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr
 1 5

<210> 217
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 217

Ile His Pro Ser Ser Gly Gly Thr
 1 5

<210> 218
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 218

Gly Arg Ala Phe Arg Ile Leu Gly Leu Ser Asp Val Phe Val Asn Asp
 1 5 10 15

<210> 219
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 219

Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
 1 5

<210> 220
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 220

Ala Ala Ser
 1

<210> 221
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 221

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
 1 5

<210> 222
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 222
 ggatacacct tcaccaacta ctat

24

<210> 223
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 atccacccta gtagtggtgg caca

24

<210> 224
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 224
 gggagagcct ttcggatcct gggactttcg gatgtctttg ttaatgac

48

<210> 225

<211> 18
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 225
 cagggcatta acaattat

18

<210> 226
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 226
 gctgcatcc

9

<210> 227
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 227
 caaaagtata acagtgtccc cttcact

27

<210> 228
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 228

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile His Pro Ser Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Ser
 65 70 75 80

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

Gly Arg Ala Phe Arg Ile Leu Gly Leu Ser Asp Val Phe Val Asn Asp
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 229
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 229

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Thr Ile Leu Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 230
 <211> 370
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 230

caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcttgcaagg catctggata caccttcacc aactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggaata atccacccta gtagtggtgg cacaagctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtttcc 240
 atggacctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attactgtgg gagagccttt 300
 cggatcttgg gactttcgga tgtctttgtt aatgactggg gccaggaac tgtggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 231
 <211> 322
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 231
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc gggcattaac aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccacat tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagct ttcaccctca ccacccctcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccttcac tttcggcct 300
gggaccaaag tggacatcaa ac 322

<210> 232
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala
1 5

<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233
Ile Val Leu Gly Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 234
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234
Ala Ala Asp Arg Gly Arg Gly Gly Tyr Asn Val Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235
Gln Thr Ile Ser Asn Thr Tyr
1 5

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Gln Gln Asn Gly Gln Ser Pro Trp Thr
 1 5

<210> 237

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 237

ggattcacct ttactagctc tgct

24

<210> 238

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 238

atcgtccttg gcagcggtaa caca

24

<210> 239

<211> 42

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 239

gcggcagata ggggtagagg tggatacaat gtatacactt ac

42

<210> 240

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 240

cagactatta gtaacaccta c

21

<210> 241

<211> 27

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 241

cagcagaatg gtcagtcacc ttggacg

27

<210> 242

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser

031177

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

<210> 243
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 243

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

<210> 244

<211> 364
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 244
 caaatgcagc tgggtgcagtc tgggcctcaa gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggatt cacctttact agctctgcta tgcagtgggt gcggcaggct 120
 cgtggacagc gccctgagtg gataggatgg atcgtccttg gcagcggtaa cacaaactac 180
 gcacagaagt tccaggaaag agtcaccctt accaggggaca tgtccactgc tacagcctac 240
 atggaaactga gcagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcagatagg 300
 ggtagagggtg gatacaatgt atacacttac tggggccagg ggaccctggt cgccgtctcc 360
 tcag 364

<210> 245
 <211> 325
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 245
 gaaattgtga tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcg gactattagt aacacctacg tggcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtctggggaca gacttcactc tcaccatccg cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagaatgggtc agtcaccttg gacgttcggc 300
 caagggacca acgtggaaat caaac 325

<210> 246
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 246

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
 1 5

<210> 247
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 247

Ile Asn Pro Met Thr Gly Ala Thr
 1 5

<210> 248
 <211> 18

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 248

Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ser Thr Arg Ile Thr Gly Lys Arg His Phe
 1 5 10 15

Asp Leu

<210> 249
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 249

Ile Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser
 1 5

<210> 250
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 250

Asp Val Thr
 1

<210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 251

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

<210> 252
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 252
 ggatacacct tcaccggcta ctat

24

<210> 253
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 253
 atcaacccta tgactggagc caca

24

<210> 254
 <211> 54
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 254
 gcgagaggag gtcctaccag tacccgaata acagggaaac ggcacttcga tctc 54

<210> 255
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 atcagtgcgc ttggtgctta taactct 27

<210> 256
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 256
 gacgtcact 9

<210> 257
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 257
 agctcatata caaccagtga cacttatgtc 30

<210> 258
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 258

Arg Ala Gln Leu Val Gln Ser Ala Ala Glu Met Lys Asn Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Met Thr Gly Ala Thr Lys Ser Pro Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Thr Ala Thr His
 65 70 75 80

Ile Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ser Thr Arg Ile Thr Gly Lys Arg His Phe
100 105 110

Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Ile Thr Val Ala Ser
115 120 125

<210> 259

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

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

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

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

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

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

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

Asp Thr Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 260

<211> 376

<212> DHK

<213> Homo sapiens

<400> 260

cgggcgagcagt tgggtgcagtc tgcggctgag atgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcgagg cttctggata caccttcacc ggctactatg tacactggat gcgacaggcc 120

ccgggacaag gactagagtg gatgggatgg atcaacccta tgactggagc cacaaagtct 180

ccacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cttccaccac cgcaaccac 240

atagaactga ctaggctgag atctgacgac agtgccgtct ttttctgtgc gagaggaggt 300

cctaccagta ccgaataac agggaaacgg cacttcgatc tctggggccg cggcaccctg 360
atcactgtcg cctcag 376

<210> 261
<211> 331
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 261
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggagagtc gatcaccatc 60
tcttgcaactg gaaccatcag tgacgttggg gcttataact ctgtctcctg gtaccaacaa 120
cactcaggca cagcccccca actcatcatt tatgacgtca ctaatcggcc cgcagggggtt 180
tcgagtcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctcttggtc 240
cagtctgagg acgaggctga atattattgc agctcatata caaccagtga cacttatgtc 300
ttcggaagtg ggacccaagt caccgtccta a 331

<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Gly Phe Thr Val Ser Thr Thr Tyr
1 5

<210> 263
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Ile His Thr Gly Gly Ile Phe Gly Val Gly Gly Thr
1 5 10

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Ala Arg Glu His Arg Gly Thr Ile Asp Ala Phe Asp Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gln Asn Ile Arg Asn Tyr
1 5

<210> 266

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Thr Thr Ser
1

<210> 267

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

Gln Gln Ser Tyr Asp Gly Trp Thr
1 5

<210> 268

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 268

ggattcacccg tcagtaccac ctac

24

<210> 269

<211> 36

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 269

attcataccg gtggcatttt tggcgttggc ggtaca

36

<210> 270

<211> 39

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 270

gcgagggaac atcggggaac tatcgatgct tttgatgcc

39

<210> 271

<211> 18

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 271

cagaacattc gaaattat

18

<210> 272
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 272
 actacatcc

9

<210> 273
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 273
 caacagagtt acgatgggtg gacg

24

<210> 274
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 274

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

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

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

Ser Leu Ile His Thr Gly Gly Ile Phe Gly Val Gly Gly Thr Ser Tyr
 50 55 60

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
 65 70 75 80

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

Ile Tyr Phe Cys Ala Arg Glu His Arg Gly Thr Ile Asp Ala Phe Asp
 100 105 110

Ala Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Ile Val Ser Ser
 115 120

<210> 275
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 275

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

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

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

Tyr Thr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Met Lys
 100 105

<210> 276

<211> 373

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 276

gaggtgcgac tggaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt accacctaca tggcctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggtctggaatg ggtctcactt attcataccg gtggcatttt tggcgttggc 180
 ggtacatcct acgcagactc cgtgaagggc agattcacca tctccagaga cacttccaag 240
 aacacagtgt ctcttcaaat gaggcgcctg agagtcgagg acacggccat ctatttctgt 300
 gcgagggaac atcggggaac tatcgatgct tttgatgcct ggggccaagg gacagtggtc 360
 atcgtctctt cag 373

<210> 277

<211> 319

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 277

gacatccaca tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gaacattcga aattatttaa attggtatca acataaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatact acatcccgtc tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactotca ccgtcaacag cctgcaacca 240
gaagactttg caagttacta ctgtcaacag agttacgatg ggtggacgtt cggccagggg 300
accaaggtgg aatgaaac 319

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu
1 5

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5

<210> 282
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Gly Asn Asn
1

<210> 283

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Asn Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 284
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 284
 ggattcactt tcagtagcta tgag 24

<210> 285
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 285
 attgatttta ctggctcaac catc 24

<210> 286
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 286
 gtgagagatg cgggccgttg gggcaccagt tggctactact ttgactat 48

<210> 287
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 287
 agctccaaca tcggggcagg ttatgat 27

<210> 288
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 288
 ggtaacaac 9

<210> 289
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 289
 cagtcgtatg acagcagcct gaatggttgg gtg 33

<210> 290
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 290

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 291
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291

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

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

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

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

031177

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 292
<211> 370
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 292
gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggcggc ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc 60
tcgtgtaaag tgtctggatt cactttcagt agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggcctggagtg gattgcatac attgatttta ctggctcaac catctactac 180
gcagactctg tgaagggacg attcaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctactctat 240
ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300
ggcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctctcag 370

<210> 293
<211> 334
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 293
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggccaccatc 60
tctgcactg ggctcagctc caacatcggg gcaggttatg atatacactg gtatcagcag 120
attccaggaa aagcccccaa actcctcatc tatggtaaca acaatcggcc ctgagggtc 180
cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagctc cctgggcat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcgtatg acagcagcct gaatgggttg 300
gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334

<210> 294
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

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

031177

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 295
<211> 370
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 295
gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggacgac ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc 60
tcgtgtaaag tgtctggatt cactttcagt agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg gattgcatac attgatttta ctggctcaac catctactac 180
gcagactctg tgaagggacg attcaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctcaacttat 240
ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300
ggccgttggg gcaccagttg gtactacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 296
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Glu
1 5

<210> 297
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ile Ile
1 5

<210> 298

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5

<210> 300

<211> 2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Gly Ser
1

<210> 301

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

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

<210> 302

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 302

ggattcacct tcagttctca tgag

24

<210> 303

<211> 24

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 303
 attgatttta ctggcagtat tata 24

 <210> 304
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 304
 gcgagagatg ggggtcggtg gggcaccagt tggctactact ttgactac 48

 <210> 305
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 305
 agttccaact tcggggcagg ttatgat 27

 <210> 306
 <211> 6
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 306
 ggtagc 6

 <210> 307
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 307
 cagtccatg acagcagcct gagcgcttgg gtg 33

 <210> 308
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 308

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

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

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

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

031177

50		55		60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Ser Leu Phe				
65		70		75
				80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys				
	85		90	95
Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr				
	100		105	110
Trp Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser				
	115		120	

<210> 309
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 309

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

<210> 310
 <211> 370
 <212> DHK
 <213> Homo sapiens

<400> 310

gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tctcatgaga tgcactgggt ccgccaggct	120

ccaggggaagg ggctggaatg gctttcatac attgatttta ctggcagtat tatatactac 180
gcagactctg tgaggggtcg gttcaccatc tccagagaca acaccaaaaa gtcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggat acggtctttt attactgtgc gagagatggg 300
ggtcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactactggg gccagggagt cctggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 311
<211> 331
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 311
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccata 60
acctgcactg ggagcagttc caacttcggg gcaggttatg atggacactg gtaccagcaa 120
cttcaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtagca atcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggtccaa gtctggcacc tcagtctccc tggccatcac tgggctccag 240
gctgacgatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag cgcttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta c 331

<210> 312
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ser Ile
1 5

<210> 313
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 313
attgatttta ctggcagtag tata 24

<210> 314
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

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

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

031177

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

<210> 315
 <211> 370
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 315
 gcgggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacggc ctggagggtc cctgagactc 60
 tctctgtgcag cctctggatt caccttcagt tctcatgaga tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggaatg gctttcatac attgatttta ctggcagtag tatatactac 180
 gcagactctg tgaggggtcg gttcaccatc tccagagaca ataccaaaaa gtcactgttt 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggat acggctcttt attactgtgc gagagatggg 300
 ggtcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactactggg gccagggagt cctggtcacc 360
 gtctctcag 370

<210> 316
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 316

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 317
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 317

Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 318

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Ala Lys Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn Tyr
1 5

<210> 320

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Lys Asn Asn
1

<210> 321

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

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

<210> 322

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 322

ggatacacct tcaccgacta ctat

<210> 323
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 323
 ttcaacccta acagtgggtgg caca 24

 <210> 324
 <211> 69
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 324
 gcgaaagatt ccgcgaaaac tgcgagtgtt tattatggac tgaacttctt ctactacggt 60
 atggacgtc 69

 <210> 325
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 325
 agttccaaca tcggaaagaa ttat 24

 <210> 326
 <211> 9
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 326
 aagaataat 9

 <210> 327
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 327
 tcagcgtggg atggcagcct gagtcgtcca cta 33

 <210> 328
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 328

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

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

031177

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

Gly Trp Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Val Gln Asn Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe
100 105 110

Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 329

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

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

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

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

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

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

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

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

<210> 330
 <211> 391
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 330
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggctgg ttcaacccta acagtgggtg cacaaacttt 180
 gtacagaact ttcagggcag ggtcaccatg accaggggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctca gcaggctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gaaagattcc 300
 gcgaaaactg cgagtgttta ttatggactg aacttcttct actacggtat ggacgtctgg 360
 ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca g 391

<210> 331
 <211> 331
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 331
 cagtctgtac tgagtcagcc accctcagca tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagttc caacatcgga aagaattatg tatattggta ccagcaggtc 120
 ccaggaacgg ccccaaaact cctcatgttt aagaataatc agcgaccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggtccaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
 tccgaggatg aggtcgatta ttattgttca gcgtgggatg gcagcctgag tcgtccacta 300
 ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta g 331

<210> 332
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 332

Ala Arg Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe
 1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 333
 <211> 69
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 333
 gcgagagatt ccgcgaaaac tgcgagtgtc tattatggac tgaacttctt ctactacggt 60

atggacgtc

69

<210> 334
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 334

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

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

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

Gly Trp Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Val Gln Asn Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe
 100 105 110

Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser
 130

<210> 335
 <211> 391
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 335

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggctgg ttcaacccta acagtgggtg cacaaacttt 180
 gtacagaact ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctca gcaggctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagattcc 300
 gcgaaaactg cgagtgctta ttatggactg aacttcttct actacggtat ggacgtctgg 360

ggccaaggga ccacgggtcac cgtctcctca g

391

<210> 336
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 336

Gly Phe Arg Phe Asn Glu Phe Asn
 1 5

<210> 337
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 337

Ile Ser Ile Asp Gly Arg His Lys
 1 5

<210> 338
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 338

Val Thr Asp Gly Lys Ala Val Asp Gly Phe Ser Gly Ile Leu Glu Phe
 1 5 10 15

<210> 339
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 339

Gln Ser Val Gly Gly Tyr
 1 5

<210> 340
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 340

Asp Ala Ser
 1

<210> 341
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 341

Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 342

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 342

ggattcaggt tcaatgaatt taat

24

<210> 343

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 343

atctcaattg atgggagaca caaa

24

<210> 344

<211> 48

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 344

gtgacagatg ggaaagcagt ggatggggtt tccggaattt tagagttc

48

<210> 345

<211> 18

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 345

cagagtgttg gcggctac

18

<210> 346

<211> 9

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 346

gatgcatcc

9

<210> 347

<211> 30

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 347

cagcagcgta acaactggcc accactcact

30

<210> 348

<211> 123

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 348

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe Asn Glu Phe
 20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Ile Asp Gly Arg His Lys Tyr Asn Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Val Thr Asp Gly Lys Ala Val Asp Gly Phe Ser Gly Ile Leu Glu Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Thr
 115 120

<210> 349
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 349

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 Trp Ala Ser Gln Ser Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

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

<210>	350	
<211>	370	
<212>	ДНК	
<213>	Homo sapiens	
<400>	350	
caggtgcaac	tgggtggagtc	tggggggaggc
gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc
		60
tctctgtgcag	cctctggatt	caggttcaat
gaatttaata	tgcactgggt	ccgccaggct
		120
ccaggcaagg	gcctggagtg	ggtggcagtt
atctcaattg	atgggagaca	caaatacaac
		180
gcagactccg	tggagggccg	attcaccatc
tccagagaca	attccagaaa	cactctttat
		240
ctgcaaatga	acagcctgag	agttgaggac
acggctcttt	attactgtgt	gacagatggg
		300
aaagcagtg	atgggttttc	cggaatttta
gagttctggg	gccagggaac	cccagtcacc
		360
gtctccacag		370

```

<210> 351
<211> 325
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 351
gaaattgtgt tgacacagtc tccggccacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60
ctctcctgct gggccagtca gagtgttggc ggctacttag cctggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccatca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacacac ttcactctca ccatcaatag cctcgagcct 240
gaagattttg ccgtttatta ctgtcagcag cgtaacaact ggccaccact cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaac 325

```

```
<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<400> 352

Gly Phe Ser Phe Ser Asn Phe Glu
1 5

$\langle 210 \rangle$	353
$\langle 211 \rangle$	24
$\langle 212 \rangle$	ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 353

ggattcagtt tcagtaactt tgag

24

<210> 354

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 354

attgatttta ctggctctac catc

24

<210> 355

<211> 48

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 355

gtgagagatg cgggccgttg gggcaccagt tggactatt ttgactat

48

<210> 356

<211> 33

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 356

cagtcatatg acagcagcct gaatggttgg gtg

33

<210> 357

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Phe
20 25 30

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 358

<211> 370

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 358

gcggtgcagc tgggtggaatc cgggggacggc ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc 60
 tcgtgtaaag tgtccggatt cagtttcagt aactttgaga tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gattgcatat attgatttta ctggctctac catctactac 180
 tcagactctg tgaagggacg gtttaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctcactctat 240
 ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300
 ggccgttggg gcaccagttg gtactatattt gactattggg gccagggcac cctggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 359

<211> 334

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 359

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgcaactg ggctcagctc caacatcggg gcagggttatg atatacactg gtatcagcag 120
 attccaggaa aagcccccaa actcctcatc tatggtaaca acaatcggcc ctcaggggctc 180
 cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagttt ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcatatg acagcagcct gaatgggttg 300
 gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334

<210> 360

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Glu
 1 5

<210> 361

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 362

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 362

ggattcacct tcggaagcta tgaa

24

<210> 363

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 363

attgacttta ctggttcaac catc

24

<210> 364

<211> 48

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 364

gtgagagatg cgggccgctg gggcaccagt tggattact ttgactat

48

<210> 365

<211> 9

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 365

ggcaacaac

9

<210> 366

<211> 33

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 366

cagtctatg acaacagcct gaatggttgg gtg

33

<210> 367

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Pro
 115 120

<210> 368

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 369
 <211> 370
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 369
 gcggtgcggc tgggtggagtc tgggggaggc ttggcacagc ctggacggtc cctgagactc 60
 tcgtgtcaag tgtctggatt caccttcgga agctatgaaa tgaactgggt ccgccaggct 120
 cccggcaagg gactggagtg gattgcctac attgacttta ctggttcaac catctactac 180
 gcagactctg tgaaggggcg attcaccata tccagaaaca ccgccaggaa ctactctat 240
 ctgcagatga acagcctgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300
 ggccgctggg gcaccagttg gtattacttt gactattggg gccaaaggaac ccgggtcacc 360
 gtctccccag 370

<210> 370
 <211> 334
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 370
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgcaactg ggatcagctc caacatcggg gcaggttatg atatacactg gtatcagcag 120
 attccaggaa aagcccccaa actcctcgtc tatggcaaca acaatcggcc ctgaggagtc 180
 cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagttt cctgggcat cactgggctc 240
 caggttgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gaatggttgg 300
 gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое является специфическим в отношении белка gB цитомегаловируса человека (чЦМВ) и нейтрализует инфекцию чЦМВ, где антитело или фрагмент содержит:

(а) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка тяжелой цепи, как определено в SEQ ID NO: 316, 317 и 318 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка легкой цепи, как определено в SEQ ID NO: 319, 320 и 321 соответственно; или

(б) последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка тяжелой цепи, как определено в SEQ ID NO: 316, 317 и 332 соответственно, и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка легкой цепи, как определено в SEQ ID NO: 319, 320 и 321 соответственно.

2. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое является специфическим в отношении белка gB цитомегаловируса человека (чЦМВ) и нейтрализует инфекцию чЦМВ, где антитело или фрагмент содержит:

(а) последовательность переменного участка тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 328, и последовательность переменного участка легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 329, или

(б) последовательность переменного участка тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 334, и последовательность переменного участка легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной SEQ ID NO: 329.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, где антитело или фрагмент содержит переменные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 328 и 329 соответственно, SEQ ID NO: 334 и 329 соответственно.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из предшествующих пунктов, где антитело представляет собой антитело человека, моноклональное антитело, одноцепочечное антитело, а его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой F(ab')₂, Fab, Fab', Fv или scFv.

5. Способ лечения инфекции чЦМВ, включающий введение антитела или фрагмента по любому из пп.1-4.

6. Способ по п.5, дополнительно включающий введение второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое нейтрализует инфекцию чЦМВ.

7. Способ по п.6, где второе антитело является специфическим в отношении белка UL128 чЦМВ, белка gH чЦМВ, белка gB чЦМВ, комбинации белков UL128/UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков gH/gL/UL128/UL130 чЦМВ или комбинации белков gM/gN чЦМВ.

8. Способ по п.7, где второе антитело содержит переменные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно, SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно, SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно, SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно, SEQ ID NO: 125 и 126 соответственно, SEQ ID NO: 200 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 208 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 212 и 213 соответственно, SEQ ID NO: 77 и 78 соответственно, SEQ ID NO: 141 и 142 соответственно, SEQ ID NO: 170 и 171 соответственно, SEQ ID NO: 93 и 94 соответственно, SEQ ID NO: 157 и 158 соответственно, SEQ ID NO: 109 и 110 соответственно, SEQ ID NO: 184 и 185 соответственно, SEQ ID NO: 242 и 243 соответственно, SEQ ID NO: 228 и 229 соответственно, SEQ ID NO: 258 и 259 соответственно, SEQ ID NO: 274 и 275 соответственно, SEQ ID NO: 290 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 294 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 357 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 308 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 314 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 367 и 368 соответственно или SEQ ID NO: 348 и 349 соответственно.

9. Способ по любому одному из пп.6-8, где указанные антитела вводят последовательно или одновременно.

10. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую переменный участок легкой и тяжелой цепей антитела по любому из пп.1-4 или его антигенсвязывающего фрагмента.

11. Молекула нуклеиновой кислоты по п.10, содержащая нуклеотидную последовательность, представленную последовательностями SEQ ID NO: 330, 335 или 331.

12. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.10 или 11.

13. Клетка для экспрессии выделенной молекулы нуклеиновой кислоты по п.10, включающая вектор по п.12, содержащий промотор, способный обеспечивать экспрессию указанной молекулы нуклеиновой кислоты.

14. Композиция, нейтрализующая инфекцию чЦМВ, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или фрагмента по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

15. Композиция по п.14, дополнительно включающая второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое нейтрализует инфекцию чЦМВ.

16. Композиция по п.15, где второе антитело является специфическим в отношении белка UL128 чЦМВ, белка gH чЦМВ, белка gB чЦМВ, комбинации белков UL128/UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков gH/gL/UL128/UL130 чЦМВ или комбинации белков gM/gN чЦМВ.

17. Композиция по п.16, где второе антитело содержит переменные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно, SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно, SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно, SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно, SEQ ID NO: 125 и 126 соответственно, SEQ ID NO: 200 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 208 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 212 и 213 соответственно, SEQ ID NO: 77 и 78 соответственно, SEQ ID NO: 141 и 142 соответственно, SEQ ID NO: 170 и 171 соответственно, SEQ ID NO: 93 и 94 соответственно, SEQ ID NO: 157 и 158 соответственно, SEQ ID NO: 109 и 110 соответственно, SEQ ID NO: 184 и 185 соответственно, SEQ ID NO: 242 и 243 соответственно, SEQ ID NO: 228 и 229 соответственно, SEQ ID NO: 258 и 259 соответственно, SEQ ID NO: 274 и 275 соответственно, SEQ ID NO: 290 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 294 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 357 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 308 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 314 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 367 и 368 соответственно или SEQ ID NO: 348 и 349 соответственно.

18. Применение антитела или фрагмента по любому из пп.1-4 для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

19. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1-4 совместно со вторым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые нейтрализуют инфекцию

чЦМВ, для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

20. Применение по п.19, где второе антитело является специфическим в отношении белка UL128 чЦМВ, белка gH чЦМВ, белка gB чЦМВ, комбинации белков UL128/UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков UL130/UL131A чЦМВ, комбинации белков gH/gL/UL128/UL130 чЦМВ или комбинации белков gM/gN чЦМВ.

21. Применение по п.19, где второе антитело содержит вариабельные участки тяжелой и легкой цепей, имеющие аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно, SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно, SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно, SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно, SEQ ID NO: 125 и 126 соответственно, SEQ ID NO: 200 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 208 и 201 соответственно, SEQ ID NO: 212 и 213 соответственно, SEQ ID NO: 77 и 78 соответственно, SEQ ID NO: 141 и 142 соответственно, SEQ ID NO: 170 и 171 соответственно, SEQ ID NO: 93 и 94 соответственно, SEQ ID NO: 157 и 158 соответственно, SEQ ID NO: 109 и 110 соответственно, SEQ ID NO: 184 и 185 соответственно, SEQ ID NO: 242 и 243 соответственно, SEQ ID NO: 228 и 229 соответственно, SEQ ID NO: 258 и 259 соответственно, SEQ ID NO: 274 и 275 соответственно, SEQ ID NO: 290 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 294 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 357 и 291 соответственно, SEQ ID NO: 308 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 314 и 309 соответственно, SEQ ID NO: 367 и 368 соответственно или SEQ ID NO: 348 и 349 соответственно.

22. Применение нуклеиновой кислоты по п.10 или 11 для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

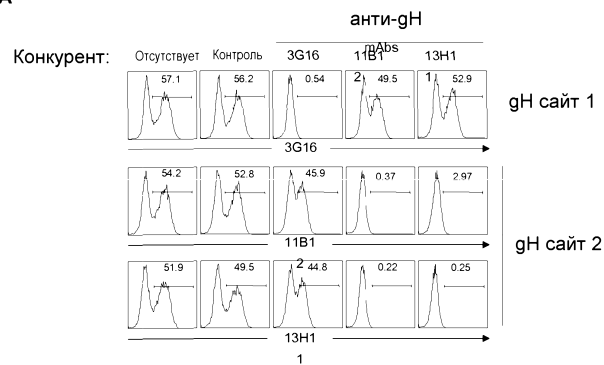
23. Применение композиции по пп.14-17 для производства лекарственного средства для лечения инфекции чЦМВ.

24. Способ получения антитела или фрагмента по любому из пп.1-4, включающий (i) культивирование клетки по п.13 и (ii) выделение антитела или фрагмента.

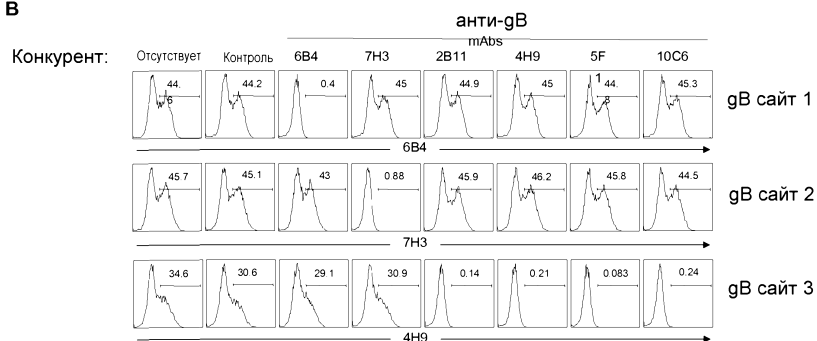


Фиг. 1

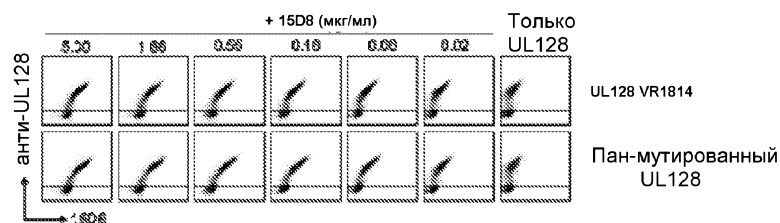
А



В



Фиг. 2



Фиг. 3

