

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013113225/10, 25.08.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
26.08.2010 US 61/377,117

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2014 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 26.03.2013(86) Заявка РСТ:  
US 2011/049147 (25.08.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/027570 (01.03.2012)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ЭББВИ ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ГХАЮР Тарик (US),  
ЗАЛЬФЕЛД Йохен Г. (US),  
МАКФЕРСОН Майкл Дж. (US)**(54) **ИММУНОГЛОБУЛИНЫ С ДВУМЯ ВАРИАБЕЛЬНЫМИ ДОМЕНАМИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

## (57) Формула изобретения

1. Связывающийся белок, содержащий первую и вторую полипептидные цепи, каждая из которых независимо содержит  $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ , где

VD1 представляет собой первый вариабельный домен;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен;

C представляет собой константный домен;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 представляет собой Fc-область;

n равно 0 или 1; и где:

(a) X1, расположенный между первым и вторым вариабельными доменами, представляет собой ASTKGP (SEQ ID NO: 21) или TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14);

(b) X1, расположенный между первым и вторым вариабельными доменами, представляет собой ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22) или TVAAP (SEQ ID NO: 13); или

(c) X1, расположенный между первым и вторым вариабельными доменами, представляет собой ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22) или TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14), и

где домены VD1 на первой и второй полипептидных цепях образуют первый функциональный сайт связывания мишени, а домены VD2 на первой и второй полипептидных цепях образуют второй функциональный сайт связывания мишени, и

где

(а) связывающийся белок способен связывать фактор некроза опухоли (TNF) и фактор роста нервов (NGF), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 28 и три CDR из SEQ ID NO: 29;  
три CDR из SEQ ID NO: 36 и три CDR из SEQ ID NO: 37;  
три CDR из SEQ ID NO: 38 и три CDR из SEQ ID NO: 39;  
три CDR из SEQ ID NO: 40 и три CDR из SEQ ID NO: 41;  
три CDR из SEQ ID NO: 44 и три CDR из SEQ ID NO: 45; или  
три CDR из SEQ ID NO: 46 и три CDR из SEQ ID NO: 47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для NGF, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 30 и три CDR из SEQ ID NO: 31,

(б) связывающийся белок способен связывать TNF и склеростин (SOST), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 28 и три CDR из SEQ ID NO: 29;  
три CDR из SEQ ID NO: 36 и три CDR из SEQ ID NO: 37;  
три CDR из SEQ ID NO: 38 и три CDR из SEQ ID NO: 39;  
три CDR из SEQ ID NO: 40 и три CDR из SEQ ID NO: 41;  
три CDR из SEQ ID NO: 44 и три CDR из SEQ ID NO: 45; или  
три CDR из SEQ ID NO: 46 и три CDR из SEQ ID NO: 47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для SOST содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 32 и три CDR из SEQ ID NO: 33,

(с) связывающийся белок способен связывать TNF и простагландин E2 (PGE2), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 28 и три CDR из SEQ ID NO: 29;  
три CDR из SEQ ID NO: 36 и три CDR из SEQ ID NO: 37;  
три CDR из SEQ ID NO: 38 и три CDR из SEQ ID NO: 39;  
три CDR из SEQ ID NO: 40 и три CDR из SEQ ID NO: 41;  
три CDR из SEQ ID NO: 44 и три CDR из SEQ ID NO: 45; или  
три CDR из SEQ ID NO: 46 и три CDR из SEQ ID NO: 47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для PGE2, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 34 и три CDR из SEQ ID NO: 35,  
или

(d) связывающийся белок способен связывать TNF и лизофосфатидиновую кислоту (LPA), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 28 и три CDR из SEQ ID NO: 29;  
три CDR из SEQ ID NO: 36 и три CDR из SEQ ID NO: 37;  
три CDR из SEQ ID NO: 38 и три CDR из SEQ ID NO: 39;  
три CDR из SEQ ID NO: 40 и три CDR из SEQ ID NO: 41;  
три CDR из SEQ ID NO: 44 и три CDR из SEQ ID NO: 45; или  
три CDR из SEQ ID NO: 46 и три CDR из SEQ ID NO: 47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания

мишени для LPA, содержат:

три CDR из SEQ ID NO: 42 и три CDR из SEQ ID NO: 43.

2. Связывающийся белок, содержащий первую и вторую полипептидные цепи, каждая из которых независимо содержит VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>, где

VD1 представляет собой первый вариабельный домен;

VD2 представляет собой второй вариабельный домен;

C представляет собой константный домен;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 представляет собой Fc-область;

n равно 0 или 1; и где:

(a) X1, расположенный между первым и вторым вариабельными доменами, представляет собой ASTKGP (SEQ ID NO: 21) или TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14);

(b) X1, расположенный между первым и вторым вариабельными доменами, представляет собой ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22) или TVAAP (SEQ ID NO: 13); или

(c) X1, расположенный между первым и вторым вариабельными доменами, представляет собой ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 22) или TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 14), и

где домены VD1 на первой и второй полипептидных цепях образуют первый функциональный сайт связывания мишени, а домены VD2 на первой и второй полипептидных цепях образуют второй функциональный сайт связывания мишени, и где

(a) связывающийся белок способен связывать фактор некроза опухоли (TNF) и фактор роста нервов (NGF), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 29, 36-41, и 44-47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для NGF, содержат:

SEQ ID NO: 30 и/или SEQ ID NO: 31,

(b) связывающийся белок способен связывать TNF и склеростин (SOST), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 29, 36-41, и 44-47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для SOST, содержат:

SEQ ID NO: 32 и/или SEQ ID NO: 33,

(c) связывающийся белок способен связывать TNF и простагландин E2 (PGE2), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 29, 36-41, и 44-47, и/или

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для PGE2, содержат:

SEQ ID NO: 34 и/или SEQ ID NO: 35,

или

(d) связывающийся белок способен связывать TNF и лизофосфатидиновую кислоту (LPA), где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 29, 36-41, и 44-47, и/или

(ii) переменные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для LPA, содержат:

SEQ ID NO: 42 и/или SEQ ID NO: 43.

3. Связывающийся белок по п.1, где первая полипептидная цепь содержит первый VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>, где

VD1 представляет собой первый переменный домен тяжелой цепи;

VD2 представляет собой второй переменный домен тяжелой цепи;

C представляет собой константный домен тяжелой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 представляет собой Fc-область;

n равно 0 или 1; и

где вторая полипептидная цепь содержит второй VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-C-(X2)<sub>n</sub>, где

VD1 представляет собой первый переменный домен легкой цепи;

VD2 представляет собой второй переменный домен легкой цепи;

C представляет собой константный домен легкой цепи;

X1 представляет собой линкер, при условии, что он не является CH1;

X2 не содержит Fc-область; и

n равно 0 или 1;

где домены VD1 на первой и второй полипептидных цепях образуют первый функциональный сайт связывания мишени, а домены VD2 на первой и второй полипептидных цепях образуют второй функциональный сайт связывания мишени.

4. Связывающийся белок по п.1, где

(a) связывающийся белок способен связывать TNF и NGF, где:

(i) переменные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 29;

SEQ ID NO: 36 и SEQ ID NO: 37;

SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39;

SEQ ID NO: 40 и SEQ ID NO: 41;

SEQ ID NO: 44 и SEQ ID NO: 45; или

SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47, и

(ii) переменные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для NGF, содержат:

SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31,

(b) связывающийся белок способен связывать TNF и SOST, где:

(i) переменные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 29;

SEQ ID NO: 36 и SEQ ID NO: 37;

SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39;

SEQ ID NO: 40 и SEQ ID NO: 41;

SEQ ID NO: 44 и SEQ ID NO: 45; или

SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47, и

(ii) переменные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для SOST, содержат:

SEQ ID NO: 32 и SEQ ID NO: 33,

(c) связывающийся белок способен связывать TNF и PGE<sub>2</sub>, где:

(i) переменные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 29;

SEQ ID NO: 36 и SEQ ID NO: 37;  
SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39;  
SEQ ID NO: 40 и SEQ ID NO: 41;  
SEQ ID NO: 44 и SEQ ID NO: 45; или  
SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47, и

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для PGE2, содержат:

SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 35,  
или

(d) связывающийся белок способен связывать TNF и LPA, где:

(i) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для TNF, содержат:

SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 29;  
SEQ ID NO: 36 и SEQ ID NO: 37;  
SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39;  
SEQ ID NO: 40 и SEQ ID NO: 41;  
SEQ ID NO: 44 и SEQ ID NO: 45; или  
SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47, и

(ii) вариабельные домены, которые образуют функциональный сайт связывания мишени для LPA, содержат:

SEQ ID NO: 42 и SEQ ID NO: 43.

5. Связывающийся белок по любому из пп.1-4, где связывающийся белок содержит две первые полипептидные цепи и две вторые полипептидные цепи, образующие четыре функциональных сайта связывания.

6. Связывающийся белок по любому из пп.1-4, где:

(a) связывающийся белок способен связывать TNF и NGF, и способен связывать TNF с константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей максимум примерно  $3,00 \cdot 10^{-10}$  М, как измерено поверхностным плазмонным резонансом, и/или NGF с константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей максимум примерно  $3,40 \cdot 10^{-12}$  М, как измерено поверхностным плазмонным резонансом,

(b) связывающийся белок способен связывать TNF и SOST, и способен связывать TNF с константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей максимум примерно  $2,10 \cdot 10^{-10}$  М, как измерено поверхностным плазмонным резонансом, и/или SOST с константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей максимум примерно  $2,20 \cdot 10^{-8}$  М, как измерено поверхностным плазмонным резонансом,

(c) связывающийся белок способен связывать TNF и PGE2, и способен связывать TNF с константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей максимум примерно  $9,20 \cdot 10^{-11}$  М, как измерено поверхностным плазмонным резонансом, или

(d) связывающийся белок способен связывать TNF и LPA, и способен связывать TNF с константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей максимум примерно  $5,5 \cdot 10^{-10}$  М, как измерено поверхностным плазмонным резонансом.

7. Связывающийся белок по любому из пп.1-4, где

(a) X1 представляет собой любую из SEQ ID NO 1-27,

(b) X1 не является CL,

(c) (X1)<sub>n</sub> представляет собой (X1)<sub>0</sub> и/или (X2)<sub>n</sub> представляет собой (X2)<sub>0</sub>,

(d) Fc-область представляет собой вариантную Fc-область,

(e) Fc-область представляет собой Fc-область из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE,

или IgD, и/или

(f) связывающийся белок представляет собой кристаллизованный связывающийся белок.

8. Конъюгат связывающегося белка, включающий связывающийся белок по любому из пп.1-4, где указанный конъюгат связывающегося белка дополнительно включает иммуноадгезивную молекулу, визуализирующий агент, терапевтическое средство или цитотоксический агент,

где визуализирующий агент необязательно выбран из группы, состоящей из радиоактивной метки, фермента, флуоресцентной метки, люминесцентной метки, биолюминесцентной метки, магнитной метки и биотина,

где радиоактивная метка необязательно выбрана из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{166}\text{Ho}$  и  $^{153}\text{Sm}$ , и/или

где терапевтическое средство или цитотоксический агент необязательно выбраны из группы, состоящей из антиметаболита, алкилирующего агента, антибиотика, фактора роста, цитокина, антиангиогенного агента, антимиотического средства, антрациклина, токсина и апоптотического агента.

9. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая аминокислотную последовательность связывающегося белка по любому из пп.1-4.

10. Вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту по п.9, где указанный вектор необязательно выбран из группы, состоящей из pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO, pBJ и pHybE.

11. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.10, где указанная клетка-хозяин необязательно выбрана из группы, состоящей из прокариотической клетки, *Escherichia coli*, эукариотической клетки, клетки протиста, клетки животного, клетки растения, клетки гриба, клетки Sf9, клетки млекопитающего, клетки птицы, клетки насекомого, клетки CHO и клетки COS.

12. Способ получения связывающегося белка, включающий культивирование клетки-хозяина по п.11 в культуральной среде в условиях, достаточных для продуцирования связывающегося белка.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающийся белок по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, дополнительно включающая, по меньшей мере, одно дополнительное терапевтическое средство, где указанное дополнительное терапевтическое средство необязательно представляет собой: визуализирующий агент, цитотоксический агент, ингибитор ангиогенеза, ингибитор киназы, блокатор костимулирующей молекулы, блокатор адгезивной молекулы, антитело против цитокинов или его функциональный фрагмент, метотрексат, циклоспорин, рапамицин, FK506, детектируемую метку или репортер, антагонист TNF, противоревматическое средство, мышечный релаксант, наркотическое средство, нестероидное противовоспалительное средство (НСПВС), анагетик, анестетик, седативное средство, местный анестетик, нейромышечный блокатор, противомикробное средство, средство против псориаза, кортикостероид, анаболический стероид, эритропоэтин, иммунизирующее средство, иммуноглобулин, иммунодепрессант, гормон роста, лекарственное средство для гормон-заместительной терапии, радиофармацевтическое средство, антидепрессант, антипсихотическое средство, стимулятор, противоастматическое лекарственное средство, бета-агонист, стероид, вводимый путем ингаляции, эпинефрин или его аналог, цитокин или антагонист цитокина.

15. Применение связывающегося белка по любому из пп.1-4, в целях приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства у индивидуума,

путем введения индивидууму указанного связывающегося белка.

16. Применение по п.15, где указанное расстройство представляет собой ревматоидный артрит, остеоартрит, юношеский хронический артрит, септический артрит, артрит Лайма, псориатический артрит, реактивный артрит, спондилоартропатию, системную красную волчанку, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, инсулинозависимый сахарный диабет, тиреоидит, астму, аллергические заболевания, псориаз, склеродермальный дерматит, реакцию «трансплантат против хозяина», отторжение трансплантируемых органов, острое или хроническое иммунное заболевание, ассоциированное с трансплантацией органов, саркоидоз, атеросклероз, диссеминированное внутрисосудистое коагулирование, болезнь Кавазаки, болезнь Грейвса, нефротический синдром, синдром хронической усталости, гранулематоз Вегенера, пурпуру Геноха-Шенлейна, микроскопический васкулит почек, острый и хронический гепатит, увеит, септический шок, синдром токсического шока, септический синдром, кахексию, инфекционные заболевания, заболевания, вызываемые паразитами, синдром приобретенного иммунодефицита, острый поперечный миелит, хорею Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, первичный билиарный цирроз, гемолитическую анемию, злокачественные заболевания, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, болезнь Аддисона, спорадический полигландулярный дефицит типа I и полигландулярный дефицит типа II, синдром Шмидта, (острый) респираторный дистресс-синдром взрослых, алопецию, гнездную алопецию, артропатию, болезнь Рейтера, псориатическую артропатию, артропатию, ассоциированную с язвенным колитом, энтеропатический синовит, артропатию, ассоциированную с Chlamydia, Yersinia и Salmonella, атероматозное заболевание/артериосклероз, atopическую аллергию, аутоиммунное буллезное заболевание, вульгарную пузырчатку, листовидную пузырчатку, пемфигоид, болезнь прямых цепей IgA, аутоиммунную гемолитическую анемию, позитивную гемолитическую анемию Кумбса, приобретенную пернициозную анемию, юношескую пернициозную анемию, миалгический энцефалит/британский миалгический энцефаломиелит, хронический кандидоз кожи и слизистой, гигантоклеточный артерит, первичный склерозирующий гепатит, криптогенный аутоиммунный гепатит, заболевания, ассоциированные с приобретенным иммунодефицитом, гепатит В, гепатит С, переменный неклассифицированный иммунодефицит (переменную неклассифицированную гипогаммаглобулинемию), застойную кардиомиопатию, бесплодие у женщин, дисфункцию яичников, преждевременную дисфункцию яичников, фиброзное заболевание легких, криптогенный фиброзный альвеолит, интерстициальную болезнь легких после воспаления, интерстициальный пневмонит, интерстициальную болезнь легких, ассоциированную с болезнью соединительной ткани, болезнь легких, ассоциированную со смешанным заболеванием соединительных тканей, интерстициальную болезнь легких, ассоциированную с системным склерозом, интерстициальную болезнь легких, ассоциированную с ревматоидным артритом, болезнь легких, ассоциированную с системной красной волчанкой, болезнь легких, ассоциированную с дерматомиозитом/полимиозитом, болезнь легких, ассоциированную с синдромом Сегрена, болезнь легких, ассоциированную с анкилозирующим спондилитом, васкулярное диффузное заболевание легких, болезнь легких, ассоциированную с гемосидерозом, интерстициальную болезнь легких, индуцируемую лекарственными средствами, фиброз, лучевой фиброз, облитерирующий бронхит, хроническую эозинофильную пневмонию, болезнь легких, вызываемую инфильтрацией лимфоцитов, постинфекционную интерстициальную болезнь легких, подагрический артрит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гепатит типа-1 (классический аутоиммунный или волчаночный гепатит), аутоиммунный гепатит типа-2 (гепатит,

вызываемый анти-LKM антителами), аутоиммунную гипогликемию, инсулинорезистентность типа В, сопровождающуюся черным акантозом, гипопаратиреоидит, острое иммунное заболевание, ассоциированное с трансплантацией органов, хроническое иммунное заболевание, ассоциированное с трансплантацией органов, остеоартроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз типа 1, псориаз типа 2, идиопатическую лейкопению, аутоиммунную нейтропению, почечное заболевание без указания диагноза, гломерулонефрит, микроскопический васкулит почек, болезнь Лайма, дискоидную красную волчанку, идиопатическое бесплодие у мужчин или бесплодие у мужчин без указания диагноза, иммунное бесплодие, вызываемое образованием антител к сперматозоидам, рассеянный склероз (всех подтипов), симпатическую офтальмию, легочную гипертензию, вызываемую заболеванием соединительных тканей, синдром Гудпасчера, нодозный полиартерит, проявляющийся поражением легких, острую ревматическую лихорадку, ревматоидный спондилит, болезнь Стилла, системный склероз, синдром Сьегрена, болезнь Такаюсу/артерит, аутоиммунную тромбоцитопению, идиопатическую тромбоцитопению, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, гипертиреозидит, зобный аутоиммунный гипертиреозидит (болезнь Хашимото), атрофический аутоиммунный гипотиреозидит, первичную миксоэдему, факогенный увеит, первичный васкулит, острое заболевание печени при витилиго, хронические заболевания печени, алкогольный цирроз, поражение печени, вызываемое алкоголем, холецистит, идиосинкратическое заболевание печени, гепатит, индуцированный лекарственными средствами, неалкогольный стеатогепатит, аллергию и астму, инфекционное заболевание, вызываемое стрептококками группы В (GBS), умственные расстройства, депрессию, шизофрению, заболевания, опосредуемые лимфоцитами типа Th2 и Th1, острую и хроническую боль, раковые заболевания, такие как рак легких, молочной железы, желудка, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы и прямой кишки, и злокачественные заболевания гемопоэтической системы (лейкоз и лимфому), липопроотеимию альфа, бета, акроцианоз, острые и хронические паразитарные или инфекционные заболевания, острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острую или хроническую бактериальную инфекцию, острый панкреатит, острую почечную недостаточность, аденокарциномы, эктопические предсердные сокращения, комплекс «СПИД-деменция», алкогольный гепатит, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергический ринит, отторжение аллотрансплантата, болезнь, вызываемую дефицитом альфа-1-антитрипсина, амиотрофический боковой склероз, анемию, стенокардию, дегенерацию клеток переднего рога, заболевание, вызываемое лечением анти-CD3 антителами, антифосфолипидный синдром, иммунные реакции, ассоциированные с гиперчувствительностью к антителам против рецепторов, аневризмы аорты и периферических органов, отслаивание аорты, артериальную гипертензию, артериосклероз, артериовенозные свищи, атаксию, фибрилляцию предсердий (замедленную или пароксизмальную), трепетания предсердий, атриовентрикулярную блокаду, В-клеточную лимфому, отторжение костного трансплантата, отторжение трансплантата костного мозга (ВМТ), блокаду ножки пучка Гиса, лимфому Беркитта, ожоги, сердечную аритмию, синдром остановки сердца, опухоли сердца, кардиомиопатию, воспалительный ответ, ассоциированный с кардиопульмонарным шунтированием, отторжение хрящевого трансплантата, дегенерацию коркового вещества мозжечка, расстройства мозжечка, хаотическую или мультифокальную предсердную тахикардию, расстройства, ассоциированные с химиотерапией, хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), хронический алкоголизм, хронические воспалительные патологии, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хроническую обструктивную



болезнь легких (ХОБЛ), хроническую интоксикацию салицилатом, карциному прямой и ободочной кишки, застойную сердечную недостаточность, конъюнктивит, контактный дерматит, легочное сердце, заболевания коронарной артерии, болезнь Крейцфельда-Якоба, сепсис, вызываемый негативной культурой, кистозный фиброз, заболевания, ассоциированные с цитокиновой терапией, деменцию боксеров, демиелинизирующие заболевания, геморрагическую лихорадку денге, дерматит, кожные болезни, диабет, сахарный диабет, диабетическое атеросклеротическое заболевание, болезнь диффузных телец Леви, застойную кардиомиопатию, заболевания базальных ганглиев, синдром Дауна в среднем возрасте, расстройства двигательных функций, индуцированные лекарственными средствами, блокирующими допаминовые рецепторы ЦНС, чувствительность к лекарственным средствам, экзему, энцефаломиелит, эндокардит, эндокринопатию, эпиглотит, инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна-Барра, эритромиелалгию, нарушение функций экстрапирамидального пути и мозжечка, наследственный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, отторжение имплантата тимуса плода, атаксию Фридриха, заболевание функциональных периферических артерий, сепсис, вызываемый грибами, газовую гангрену, язву желудка, гломерулонефрит, отторжение трансплантата любых органов или тканей, сепсис, вызываемый грамотрицательными бактериями, сепсис, вызываемый грамположительными бактериями, гранулемы, вызываемые внутриклеточными микроорганизмами, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Халлервордена-Шпатца, тиреоидит Хашимото, сенную лихорадку, отторжение трансплантата сердца, гемахроматоз, гемодиализ, гемолитический уремический синдром/тромболитическую тромбоцитопеническую пурпуру, геморрагию, гепатит А, аритмии пучка Гиса, ВИЧ-инфекцию/ВИЧ-невропатию, болезнь Ходжкина, нарушения гиперкинетической двигательной активности, реакции гиперчувствительности, пневмонит, ассоциированный с гиперчувствительностью, гипертензию, нарушения гипокинетической двигательной активности, нарушение функции оси гипоталамуса-гипофиза-коры надпочечника, идиопатическую болезнь Аддисона, идиопатический фиброз легких, цитотоксичность, опосредуемую антителом, астению, атрофию мышц спинного мозга у детей, воспаление аорты, грипп, вызываемый вирусом А, заболевание, вызываемое ионизирующим облучением, иридоциклит/увеит/нейрит зрительного нерва, реперфузионное повреждение при ишемии, ишемический инсульт, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильную атрофию мышц спинного мозга, саркому Капоши, отторжение почечного трансплантата, болезнь, вызываемую бактерией *Legionella*, лейшманиоз, лепру, поражение кортикоспинальной системы, жировой отек, отторжение трансплантата печени, лимфедему, малярию, злокачественную лимфому, злокачественный гистиоцитоз, злокачественную меланому, менингит, менингококцемию, метаболические/идиопатические расстройства, головную боль при мигрени, митохондриальное расстройство многих органов, смешанное заболевание соединительной ткани, моноклональную гаммопатию, множественную миелому, дегенерацию многих органов (Менцеля-Дежерина-Томаса-Ши-Драгера и Мачадо-Йозефа), заболевание, вызываемое внутриклеточной бактерией *Mycobacterium avium*, туберкулез, вызываемый микобактерией, миелодипластический синдром, инфаркт миокарда, ишемию миокарда, карциному носоглотки, хроническое заболевание легких у новорожденных, нефрит, нефроз, нейродегенеративные заболевания, нейрогенную атрофию мышц, нейтропеническую лихорадку, неходжкинскую лимфому, закупорку брюшной аорты и ее ветвей, окклюзивное артериальное расстройство, заболевание, ассоциированное с терапией okt3, орхит/эпидидимит, орхит/операцию по обратимой вазэктомии, органомегалию, остеопороз, отторжение трансплантата поджелудочной железы, карциному поджелудочной железы, паранеопластический синдром/злокачественную

гиперкальцемию, отторжение трансплантата парашитовидной железы, воспалительное заболевание области таза, круглогодичный ринит, перикардит, атеросклеротическое заболевание периферических органов, расстройства периферических сосудов, перитонит, пернициозную анемию, пневмонию, вызываемую пневмоцистой *Carinii*, пневмонию, синдром POEMS (полинефропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммопатия и синдром изменения структуры кожи), постреперфузионный синдром, постгемодиализный синдром, постмиокардиотомический синдром, преэклампсию, прогрессирующий надъядерный паралич, первичную легочную гипертензию, нарушения, ассоциированные с лучевой терапией, феномен и болезнь Рейно, болезнь Рейно, болезнь Рефсума, тахикардию, вызываемую сужением комплексов QRS, вазоренальную гипертензию, реперфузионное повреждение, рестриктивную кардиомиопатию, саркому, склеродермию, сенильную хорею, сенильную деменцию, вызываемую тельцами Леви, серонегативные артриты, инсульт, серповидноклеточную анемию, отторжение кожного трансплантата, синдром изменения структуры кожи, отторжение трансплантата тонкой кишки, солидные опухоли, специфическую аритмию, атаксию спинного мозга, дегенерацию спинного мозга и мозжечка, миозит, вызываемый стрептококками, структурные поражения мозжечка, подострый склерозирующий панэнцефалит, синкопе, сифилис сердечно-сосудистой системы, системный анафилактический шок, синдром системной воспалительной реакции, системный юношеский ревматоидный артрит, Т-клеточный ОЛЛ или ФАБ-ОЛЛ, телеангиэктазию, облитерирующий тромбоангит, тромбоцитопению, токсичность, расстройство, ассоциированное с трансплантацией органов, травму/геморрагию, реакции гиперчувствительности типа III, реакции гиперчувствительности типа IV, нестабильную стенокардию, уремию, уросепсис, крапивницу, заболевание сердечного клапана, варикозное расширение вен, васкулит, заболевания вен, венозный тромбоз, фибрилляцию желудочков, вирусные и грибковые инфекции, летальный энцефалит/асептический менингит, гемафагоцитарный синдром с летальным исходом, синдром Вернике-Корсакова, болезнь Вильсона, отторжение ксенотрансплантата любых органов или тканей, острый коронарный синдром, острый идиопатический полиневрит, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, острую ишемию, болезнь Стилла у взрослых, анафилактический шок, синдром, вызываемый антителами против фосфолипидов, апластическую анемию, атопическую экзему, атопический дерматит, аутоиммунный дерматит, аутоиммунное расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией, аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунную потерю слуха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), аутоиммунный миокардит, аутоиммунное преждевременное угасание функции яичников, блефарит, бронхоэктаз, буллезный пемфигоид, сердечно-сосудистое заболевание, антифосфолипидный синдром с летальным исходом, целиакию, шейный спондилез, хроническую ишемию, рубцующийся пемфигоид, клинический синдром, выделенный в особую группу (cis) с риском развития рассеянного склероза, конъюнктивит, психическое расстройство у детей, дакриоцистит, дерматомиозит, диабетическую ретинопатию, сахарный диабет, грыжевое выпячивание диска, выпадение диска, иммунную гемолитическую анемию, вызываемую лекарственными средствами, эндометриоз, эндофталмит, эписклерит, полиморфную эритему, объемную полиморфную эритему, пемфигоид беременных, синдром Гийома-Барре (СГБ), синдром Хуга, идиопатическую болезнь Паркинсона, идиопатическую интерстициальную пневмонию, IgE-опосредованную аллергию, иммунную гемолитическую анемию, миозит, вызываемый тельцами включения, инфекционное воспалительное заболевание глаз, воспалительное демиелинизирующее заболевание, воспалительное сердечное заболевание, воспалительное заболевание почек, ИФЛ/ОИП, ирит, кератит, сухой кератоконъюнктивит, болезнь Куссмаула или болезнь Куссмаула-

Мейера, паралич Лэндри, гистиоцитоз, обусловленный пролиферацией клеток Лангерганса, сетчатую «мраморную кожу», дегенерацию желтого пятна, микроскопический полиангиит, болезнь Бехтерева, расстройства двигательных нейронов, пемфигоид слизистых оболочек - мембранозный пемфигоид, недостаточность многих органов, тяжелую миастению, миелодиспластический синдром, миокардит, заболевание нервных корешков, невропатию, не-А, не-В гепатит, нейрит зрительного нерва, остеолит, юношеский ревматоидный олигоартрит, вызываемое закупоркой заболевание периферических артерий (ОЗПА), заболевание периферических сосудов (ЗПС), заболевание периферических артерий (ЗПА), флебит, нодозный полиартерит (или нодозный периартерит), полихондрит, полиоз, юношеский ревматоидный полиартрит, синдром дефицита полиэндокринной системы, полимиозит, ревматическую полимиалгию (РПМ), простатит, истинную эритроцитарную аплазию, первичную недостаточность надпочечников, рецидивирующий нейромиелит зрительного нерва, рестеноз, ревматическое заболевание сердца, SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеоит), вторичный амилоидоз, синдром шокового легкого, склерит, воспаление седалищного нерва, вторичную недостаточность коры надпочечников, заболевание соединительных тканей, вызываемое отравлением кремнием, дерматоз Снеддона-Уилкинсона, анкилозирующий спондилит, синдром Стевенса-Джонсона (ССД), височный артерит, токсоплазматический ретинит, токсический эпидермальный некролиз, поперечный миелит, TRAPS (заболевание, ассоциированное с рецептором фактора некроза опухоли, аллергическую реакцию типа 1, диабет типа II, крапивницу, обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), васкулит, весенний конъюнктивит, вирусный ретинит, синдром Фогта-Коянаги-Харады (синдром VKN), мокрую дегенерацию желтого пятна или нарушения, ассоциированные с заживлением ран.

17. Применение по п.15, где лекарственное средство составляют для подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, внутрибронхиального, внутрибрюшинного, интракапсулярного, внутрихрящевого, внутриполостного, внутриречного, внутримозжечкового, интрацеребровентрикулярного введения, введения в толстую кишку, интрацервикального, внутрижелудочного введения, введения в печень, в миокард, внутрикостного, внутритазового введения, введения в перикард, интраперитонеального, интраплеврального введения, введения в предстательную железу, интрапульмонарного, интаректального, внутрипочечного введения, введения в сетчатку глаза, интраспинального введения, введения в синовиальную жидкость, введения в грудную клетку, внутриматочного, интравезикулярного введения, введения в виде болюса, вагинального, ректального, трансбуккального, подъязычного, интраназального или чрескожного введения.

18. Способ определения *in vitro* присутствия, количества или концентрации, по меньшей мере, одной мишени или ее фрагмента в тест-образце с помощью иммуноанализа,

где иммуноанализ включает приведение указанного тест-образца, по меньшей мере, с одним связывающимся белком и, по меньшей мере, с одной детектируемой меткой,

где указанный, по меньшей мере, один связывающийся белок включает связывающийся белок по любому из пп.1-7.

19. Способ по п.18, который дополнительно включает:

(i) приведение тест-образца в контакт, по меньшей мере, с одним связывающимся белком, где указанный связывающийся белок связывается с эпитопом на мишени или ее фрагменте с образованием первого комплекса;

(ii) приведение указанного комплекса в контакт, по меньшей мере, с одной детектируемой меткой, где указанная детектируемая метка связывается с указанным связывающимся белком или с эпитопом на мишени или ее фрагменте, которые не

связаны со связывающимся белком, с образованием второго комплекса; и

(iii) детектирование присутствия, количества или концентрации мишени или ее фрагмента в тест-образце по сигналу, генерируемому детектируемой меткой во втором комплексе, где присутствие, количество или концентрацию мишени или ее фрагмента непосредственно коррелируют с сигналом, генерируемым указанной детектируемой меткой.

20. Способ по п.18, который дополнительно включает:

(i) приведение тест-образца в контакт, по меньшей мере, с одним связывающимся белком, где указанный связывающийся белок связывается с эпитопом на мишени или ее фрагменте с образованием первого комплекса;

(ii) приведение указанного комплекса в контакт, по меньшей мере, с одной детектируемой меткой, где указанная детектируемая метка конкурирует с мишенью или ее фрагментом за связывание со связывающимся белком, с образованием второго комплекса; и

(iii) детектирование присутствия, количества или концентрации мишени или ее фрагмента в тест-образце по сигналу, генерируемому детектируемой меткой во втором комплексе, где присутствие, количество или концентрацию мишени или ее фрагмента опосредованно коррелируют с сигналом, генерируемым указанной детектируемой меткой.

21. Способ по п.18, где тест-образец берут у пациента, и где

(а) указанный способ дополнительно включает диагностику, прогноз или оценку эффективности терапевтического/профилактического лечения пациента, и

где в том случае, если указанный способ дополнительно включает оценку эффективности терапевтического/профилактического лечения пациента, то такой способ дополнительно включает, но необязательно, модификацию терапевтического/профилактического лечения пациента, необходимую для повышения его эффективности,

(b) указанный способ адаптирован для его применения в автоматизированной или полуавтоматизированной системе, и/или

(c) указанный способ позволяет определить присутствие, количество или концентрацию более чем одной мишени в образце.

22. Набор для анализа *in vitro* тест-образца на присутствие, количество или концентрацию мишени или ее фрагмента, где указанный набор содержит:

(а) инструкции по проведению анализа тест-образца на мишень или ее фрагмент и

(b) по меньшей мере, один связывающийся белок, включающий связывающийся белок по любому из пп.1-4.

23. Связывающийся белок по любому из пп.1-4, где указанный связывающийся белок содержит любой из:

DVD1447 (содержащий SEQ ID NO: 92 и 93); DVD1448 (содержащий SEQ ID NO: 94 и 95); DVD1449 (содержащий SEQ ID NO: 96 и 97); DVD1450 (содержащий SEQ ID NO: 98 и 99); DVD1451 (содержащий SEQ ID NO: 100 и 101); DVD1452 (содержащий SEQ ID NO: 102 и 103); DVD1453 (содержащий SEQ ID NO: 72 и 73); DVD1454 (содержащий SEQ ID NO: 74 и 75); DVD1455 (содержащий SEQ ID NO: 76 и 77); DVD1456 (содержащий SEQ ID NO: 78 и 79); DVD1457 (содержащий SEQ ID NO: 80 и 81); DVD1458 (содержащий SEQ ID NO: 82 и 83); DVD1459 (содержащий SEQ ID NO: 52 и 53); DVD1460 (содержащий SEQ ID NO: 54 и 55); DVD1461 (содержащий SEQ ID NO: 56 и 57); DVD1462 (содержащий SEQ ID NO: 58 и 59); DVD1463 (содержащий SEQ ID NO: 60 и 61); DVD1464 (содержащий SEQ ID NO: 62 и 63); DVD1465 (содержащий SEQ ID NO: 112 и 113); DVD1466 (содержащий SEQ ID NO: 114 и 115); DVD1467 (содержащий SEQ ID NO: 116 и 117); DVD1468 (содержащий SEQ ID NO: 118 и 119); DVD1469 (содержащий SEQ ID NO: 120 и 121); DVD1470 (содержащий SEQ ID NO: 122 и 123); DVD1471 (содержащий SEQ ID

NO: 124 и 125); DVD1472 (содержащий SEQ ID NO: 126 и 127); DVD1473 (содержащий SEQ ID NO: 104 и 105); DVD1474 (содержащий SEQ ID NO: 106 и 107); DVD1475 (содержащий SEQ ID NO: 84 и 85); DVD1476 (содержащий SEQ ID NO: 86 и 87); DVD1477 (содержащий SEQ ID NO: 64 и 65); DVD1478 (содержащий SEQ ID NO: 66 и 67); DVD1479 (содержащий SEQ ID NO: 128 и 129); DVD1480 (содержащий SEQ ID NO: 130 и 131); DVD1481 (содержащий SEQ ID NO: 108 и 109); DVD1482 (содержащий SEQ ID NO: 110 и 111); DVD1483 (содержащий SEQ ID NO: 88 и 89); DVD1484 (содержащий SEQ ID NO: 90 и 91); DVD1485 (содержащий SEQ ID NO: 68 и 69); DVD1486 (содержащий SEQ ID NO: 70 и 71); DVD1487 (содержащий SEQ ID NO: 132 и 133); DVD1488 (содержащий SEQ ID NO: 134 и 135); DVD1489 (содержащий SEQ ID NO: 176 и 177); DVD1490 (содержащий SEQ ID NO: 178 и 179); DVD1491 (содержащий SEQ ID NO: 180 и 181); DVD1492 (содержащий SEQ ID NO: 182 и 183); DVD1493 (содержащий SEQ ID NO: 184 и 185); DVD1494 (содержащий SEQ ID NO: 186 и 187); DVD1495 (содержащий SEQ ID NO: 156 и 157); DVD1496 (содержащий SEQ ID NO: 158 и 159); DVD1497 (содержащий SEQ ID NO: 160 и 161); DVD1498 (содержащий SEQ ID NO: 162 и 163); DVD1499 (содержащий SEQ ID NO: 164 и 165); DVD1500 (содержащий SEQ ID NO: 166 и 167); DVD1501 (содержащий SEQ ID NO: 136 и 137); DVD1502 (содержащий SEQ ID NO: 138 и 139); DVD1503 (содержащий SEQ ID NO: 140 и 141); DVD1504 (содержащий SEQ ID NO: 142 и 143); DVD1505 (содержащий SEQ ID NO: 144 и 145); DVD1506 (содержащий SEQ ID NO: 146 и 147); DVD1507 (содержащий SEQ ID NO: 196 и 197); DVD1508 (содержащий SEQ ID NO: 198 и 199); DVD1509 (содержащий SEQ ID NO: 200 и 201); DVD1510 (содержащий SEQ ID NO: 202 и 203); DVD1511 (содержащий SEQ ID NO: 204 и 205); DVD1512 (содержащий SEQ ID NO: 206 и 207); DVD1513 (содержащий SEQ ID NO: 208 и 209); DVD1514 (содержащий SEQ ID NO: 210 и 211); DVD1515 (содержащий SEQ ID NO: 188 и 189); DVD1516 (содержащий SEQ ID NO: 190 и 191); DVD1517 (содержащий SEQ ID NO: 168 и 169); DVD1518 (содержащий SEQ ID NO: 170 и 171); DVD1519 (содержащий SEQ ID NO: 148 и 149); DVD1520 (содержащий SEQ ID NO: 150 и 151); DVD1521 (содержащий SEQ ID NO: 212 и 213); DVD1522 (содержащий SEQ ID NO: 214 и 215); DVD1523 (содержащий SEQ ID NO: 192 и 193); DVD1524 (содержащий SEQ ID NO: 194 и 195); DVD1525 (содержащий SEQ ID NO: 172 и 173); DVD1526 (содержащий SEQ ID NO: 174 и 175); DVD1527 (содержащий SEQ ID NO: 152 и 153); DVD1528 (содержащий SEQ ID NO: 154 и 155); DVD1529 (содержащий SEQ ID NO: 216 и 217); DVD1530 (содержащий SEQ ID NO: 218 и 219); DVD1531 (содержащий SEQ ID NO: 260 и 261); DVD1532 (содержащий SEQ ID NO: 262 и 263); DVD1533 (содержащий SEQ ID NO: 264 и 265); DVD1534 (содержащий SEQ ID NO: 266 и 267); DVD1535 (содержащий SEQ ID NO: 268 и 269); DVD1536 (содержащий SEQ ID NO: 270 и 271); DVD1537 (содержащий SEQ ID NO: 240 и 241); DVD1538 (содержащий SEQ ID NO: 242 и 243); DVD1539 (содержащий SEQ ID NO: 244 и 245); DVD1540 (содержащий SEQ ID NO: 246 и 247); DVD1541 (содержащий SEQ ID NO: 248 и 249); DVD1542 (содержащий SEQ ID NO: 250 и 251); DVD1543 (содержащий SEQ ID NO: 220 и 221); DVD1544 (содержащий SEQ ID NO: 222 и 223); DVD1545 (содержащий SEQ ID NO: 224 и 225); DVD1546 (содержащий SEQ ID NO: 226 и 227); DVD1547 (содержащий SEQ ID NO: 228 и 229); DVD1548 (содержащий SEQ ID NO: 230 и 231); DVD1549 (содержащий SEQ ID NO: 280 и 281); DVD1550 (содержащий SEQ ID NO: 282 и 283); DVD1551 (содержащий SEQ ID NO: 284 и 585); DVD1552 (содержащий SEQ ID NO: 286 и 287); DVD1553 (содержащий SEQ ID NO: 288 и 289); DVD1554 (содержащий SEQ ID NO: 290 и 291); DVD1555 (содержащий SEQ ID NO: 292 и 293); DVD1556 (содержащий SEQ ID NO: 294 и 295); DVD1557 (содержащий SEQ ID NO: 272 и 273); DVD1558 (содержащий SEQ ID NO: 274 и 275); DVD1559 (содержащий SEQ ID NO: 252 и 253); DVD1560 (содержащий SEQ ID NO: 254 и 255); DVD1561 (содержащий SEQ ID NO: 232 и 233); DVD1562 (содержащий

SEQ ID NO: 234 и 235); DVD1563 (содержащий SEQ ID NO: 296 и 297); DVD1564 (содержащий SEQ ID NO: 298 и 299); DVD1565 (содержащий SEQ ID NO: 276 и 277); DVD1566 (содержащий SEQ ID NO: 278 и 279); DVD1567 (содержащий SEQ ID NO: 256 и 257); DVD1568 (содержащий SEQ ID NO: 258 и 259); DVD1569 (содержащий SEQ ID NO: 236 и 237); DVD1570 (содержащий SEQ ID NO: 238 и 239); DVD1571 (содержащий SEQ ID NO: 300 и 301); и DVD1572 (содержащий SEQ ID NO: 302 и 303).

R U 2 0 1 3 1 1 3 1 1 3 2 2 5 A

R U 2 0 1 3 1 1 3 2 2 5 A