

1. Виділений поліпептид, що викликає продукування протизапальних цитокінів, який містить послідовність амінокислотних залишків, що є принаймні на 90 % ідентичною послідовності амінокислотних залишків, вибраний з групи:

- (a) поліпептиду, показаного від залишку 38 (Val) до 152 (Leu) у SEQ ID NO: 2;
- (b) поліпептиду, показаного від залишку 27 (Leu) до 164 (Thr) у SEQ ID NO: 2;
- (c) поліпептиду, показаного від залишку 24 (Thr) до 164 (Thr) у SEQ ID NO: 2; та
- (d) поліпептиду, показаного від залишку 1 (Met) до 164 (Thr) у SEQ ID NO: 2.

2. Виділений поліпептид за п. 1, в якому амінокислотними залишками 72, 133 та 147 є цистеїн.

3. Виділений поліпептид за п. 1, який зв'язується з рецептором zcytor17, як показано у SEQ ID NO: 5 або SEQ ID NO: 71.

4. Виділений поліпептид, що містить принаймні 14 суміжних амінокислотних залишків SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 11, вибраних з групи:

- (a) амінокислотні залишки 38-52 SEQ ID NO: 2;
- (b) амінокислотні залишки 83-98 SEQ ID NO: 2;
- (c) амінокислотні залишки 104-117 SEQ ID NO: 2;
- (d) амінокислотні залишки 137-152 SEQ ID NO: 2;
- (e) амінокислотні залишки 38-52 SEQ ID NO: 11.

5. Злитий білок, що містить принаймні чотири поліпептиди, в якому порядок поліпептидів від N-кінця до C-кінця такий:

перший поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків 38–52 SEQ ID NO: 2;

перший спейсер з 6-27 амінокислотних залишків;

другий поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи:

- (a) амінокислотні залишки спіралі B IL-2 SEQ ID NO: 168;
- (b) амінокислотні залишки спіралі B IL-4 65-83 SEQ ID NO: 164;
- (c) амінокислотні залишки спіралі B IL-3 73-86 SEQ ID NO: 102;
- (d) амінокислотні залишки спіралі B GM-CSF 72-81 SEQ ID NO: 166; та
- (e) амінокислотні залишки 83-98 SEQ ID NO: 2;

другий спейсер з 5-11 амінокислотних залишків;

третій поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи, що складається з:

- (a) амінокислотні залишки спіралі C IL-2 102-116 SEQ ID NO: 162;
- (b) амінокислотні залишки спіралі C IL-4 94-118 SEQ ID NO: 164;

(c) амінокислотні залишки спіралі C IL-3 91-103 SEQ ID NO: 102;

(d) амінокислотні залишки спіралі C GM-CSF 85-103 SEQ ID NO: 166; та

(e) амінокислотні залишки 104-117 SEQ ID NO: 2;

третій спейсер з 3-29 амінокислотних залишків; та

четвертий поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи:

(a) амінокислотні залишки спіралі D IL-2 134-149 SEQ ID NO: 162;

(b) амінокислотні залишки спіралі D IL-3 123-141 SEQ ID NO: 102;

(c) амінокислотні залишки спіралі D IL-4 133-151 SEQ ID NO: 164;

(d) амінокислотні залишки спіралі D GM-CSF 120-131 SEQ ID NO: 166; та

(e) амінокислотні залишки 137-152 SEQ ID NO: 2.

6. Злитий білок, що містить принаймні чотири поліпептиди, в якому порядок поліпептидів від N-кінця до С-кінця такий:

перший поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи:

(a) амінокислотні залишки спіралі A IL-2 27-48 SEQ ID NO: 162;

(b) амінокислотні залишки спіралі A IL-4 30-42 SEQ ID NO: 164;

(c) амінокислотні залишки спіралі A IL-3 35-45 SEQ ID NO: 102;

(d) амінокислотні залишки спіралі A GM-CSF 30-44 SEQ ID NO: 166; та

(e) амінокислотні залишки 38-52 SEQ ID NO: 2;

перший спейсер з 6-27 амінокислотних залишків;

другий поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи:

(a) амінокислотні залишки спіралі B IL-2 SEQ ID NO: 168;

(b) амінокислотні залишки спіралі B IL-4 65-83 SEQ ID NO: 164;

(c) амінокислотні залишки спіралі B IL-3 73-86 SEQ ID NO: 102;

(d) амінокислотні залишки спіралі B GM-CSF 72-81 SEQ ID NO: 166; та

(e) амінокислотні залишки 83-98 SEQ ID NO: 2;

другий спейсер з 5-11 амінокислотних залишків;

третій поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи:

(a) амінокислотні залишки спіралі C IL-2 102-116 SEQ ID NO: 162;

(b) амінокислотні залишки спіралі C IL-4 94-118 SEQ ID NO: 164;

(c) амінокислотні залишки спіралі C IL-3 91-103 SEQ ID NO: 102;

(d) амінокислотні залишки спіралі C GM-CSF 85-103 SEQ ID NO: 166; та

(е) амінокислотні залишки 104-117 SEQ ID NO: 2;
третій спейсер з 3-29 амінокислотних залишків; та
четвертий поліпептид, що містить послідовність амінокислотних залишків 137-152 SEQ ID NO: 2.

7. Злитий білок за п. 5, в якому четвертий поліпептид містить амінокислотні залишки 137-152 SEQ ID NO: 2.

8. Виділена полінуклеотидна молекула, що містить послідовність нуклеотидів, що кодують поліпептид за п. 1.

9. Виділена полінуклеотидна молекула за п. 8, в якій нуклеотиди вибрано з групи, що складається з:

(а) полінуклеотиду, який показано у SEQ ID NO: 1 від нуклеотиду 139 до нуклеотиду 483;

(b) полінуклеотиду, який показано у SEQ ID NO: 1 від нуклеотиду 106 до нуклеотиду 519;

(с) полінуклеотиду, який показано у SEQ ID NO: 1 від нуклеотиду 97 до нуклеотиду 519; та

(d) полінуклеотиду, який показано у SEQ ID NO: 1 від нуклеотиду 28 до нуклеотиду 519.

10. Виділена полінуклеотидна молекула, що містить послідовність нуклеотидів, яка кодує поліпептид за п. 4.

11. Вектор експресії, що містить такі операбельно зв'язані елементи:

(а) промотор транскрипції;

(b) сегмент ДНК, що кодує поліпептид, який містить послідовність амінокислотних залишків, які вибрано з групи:

(а) амінокислотні залишки 38-52 SEQ ID NO: 2;

(b) амінокислотні залишки 83-98 SEQ ID NO: 2;

(с) амінокислотні залишки 104-117 SEQ ID NO: 2; та

(d) амінокислотні залишки 137-152 SEQ ID NO: 2;

та (с) термінатор транскрипції.

12. Вектор експресії, що містить такі операбельно зв'язані елементи:

(а) промотор транскрипції;

(b) сегмент ДНК, що кодує поліпептид, який містить послідовність амінокислотних залишків, що є принаймні на 90 % ідентичною залишкам 38 (Val)-152 (Leu), які показано у SEQ ID NO: 2;

та (с) термінатор транскрипції.

13. Вектор експресії за п. 12, в якому сегмент ДНК, що кодує поліпептид, містить амінокислотні залишки 38(Val)-152 (Leu) SEQ ID NO: 2.

14. Культивована клітина, що містить вектор експресії за п. 12.

15. Спосіб продукування білка, який включає:

культивування клітин за п. 14 в умовах, в яких експресується сегмент ДНК, що кодує поліпептид за п. 1; та

виділення білка, кодованого сегментом ДНК.

16. Спосіб продукування антитіла, що специфічно зв'язується з поліпептидом за п. 1, який включає інокуляцію тварин поліпептидом, що вибрано з групи, яка складається з:

(a) поліпептиду, що складається з 9-141 амінокислот, де поліпептид є ідентичним суміжній послідовності амінокислотних залишків у SEQ ID NO: 2 від амінокислоти під номером 24 (Ala) до амінокислоти під номером 164 (Thr);

(b) поліпептиду за п. 1;

(c) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 з амінокислот під номером 38-52;

(d) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 з амінокислот під номером 83-98;

(e) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 з амінокислот під номером 104-117;

(f) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 з амінокислот під номером 137-152;

(g) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 з амінокислот під номером 38-152;

(h) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2 з амінокислот під номером 24-164;

(c) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11 з амінокислот під номером 38-52;

(d) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11 з амінокислот під номером 85-98;

(e) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11 з амінокислот під номером 104-118;

(f) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11 з амінокислот під номером 141-157;

(g) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11 з

амінокислот під номером 38-157;

(h) поліпептиду, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11 з амінокислот під номером 24-163;

(i) поліпептиду, що містить амінокислотні залишки 54-59, 129-134, 53-58, 35-40 або 33-38 SEQ ID NO: 2 або амінокислотні залишки 34-39, 46-51, 131-136, 158-163 або 157-162 SEQ ID NO 11, причому сховані залишки G, S та T та відкриті залишки H, Y та W ігнорують; та

викликання поліпептидом імунної реакції у тварини для утворення антитіла; та виділення антитіла з тварини.

17. Антитіло, продуковане способом за п. 16, яке зв'язується з поліпептидом SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 11.

18. Антитіло, яке специфічно зв'язується з поліпептидом за SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 11.

19. Спосіб стимулювання імунної реакції у ссавця, якого піддавали дії патогену або антигену, який включає етапи:

(1) визначення безпосередньо або небезпосередньо рівня патогену або антигену, наявних у ссавці;

(2) застосування композиції, що містить поліпептид за п. 1 у прийнятному фармацевтичному носії;

(3) визначення безпосередньо або опосередковано рівня патогену або антигену у ссавці; та

(4) порівняння рівня патогену або антигену на етапі 1 з рівнем патогену або антигену на етапі 3, причому зміна рівня є індикативною стосовно стимулювання імунної реакції.

20. Спосіб за п. 19, що крім того включає:

(5) повторне застосування композиції, що містить поліпептид за п. 1 у прийнятному фармацевтичному носії;

(6) визначення безпосередньо або опосередковано рівня патогену або антигену у ссавці; та

(7) порівняння рівня патогену або антигену на етапі 1 з рівнем антигену на етапі 6, причому зміна рівня є індикативною стосовно стимулювання імунної реакції.

21. Спосіб розвитку гематопоетичних клітин та попередників гематопоетичних клітин, який включає культивування кісткового мозку або периферійних клітин крові з композицією, що містить кількість поліпептиду за п. 1, достатню для утворення збільшення числа лімфоїдних клітин у кістковому мозку або периферійних клітинах

крові у порівнянні з кістковим мозком або периферійними клітинами крові, культивованими при відсутності поліпептиду за п. 1.

22. Спосіб за п. 21, в якому гематопоетичні клітини та попередники гематопоетичних клітин є лімфоїдними клітинами.

23. Спосіб за п. 22, в якому лімфоїдні клітини є клітинами моноцитів, макрофагів або Т-клітинами.

24. Спосіб стимулювання імунної реакції у ссавця, якого піддавали дії патогену або антигену, який включає етапи:

(1) визначення рівня антиген- або патогенспецифічного антитіла;

(2) застосування композиції, що містить поліпептид за п. 1 у прийнятному фармацевтичному носії;

(3) визначення рівня антиген- або патогенспецифічного антитіла після застосування;

(4) порівняння рівня антигену на етапі (1) з рівнем антигену на етапі (3), причому збільшення рівнів антитіла є індикативним стосовно стимулювання імунної реакції.

25. Спосіб визначення наявності РНК, що кодує поліпептид за п. 1, у біологічному зразку, який включає етапи:

(a) контактування зонду нуклеїнової кислоти в умовах гібридизації з (i) тест-молекулами РНК, виділеними з біологічного зразка, або (ii) молекулами нуклеїнової кислоти, синтезованими з виділених молекул РНК, причому зонд має нуклеотидну послідовність, що містить частину нуклеотидної послідовності молекули нуклеїнової кислоти за п. 9, або її комплемент, та

(b) визначення утворення гібридів зонда нуклеїнової кислоти та тест-молекул РНК або синтезованих молекул нуклеїнової кислоти,

причому наявність у біологічному зразку гібридів показує наявність РНК, що кодує поліпептид за п. 1.

26. Спосіб визначення наявності поліпептиду за п. 1 у біологічному зразку, який включає етапи:

(a) контактування біологічного зразка з антитілом або фрагментом антитіла за п. 18, причому контактування здійснюють в умовах, що забезпечують зв'язування антитіла або фрагмента антитіла з біологічним зразком, та

(b) визначення зв'язаного антитіла або фрагмента антитіла.

27. Спосіб знищення ракових клітин, який включає:

отримання *ex vivo* тканини або біологічного зразка, що містить ракові клітини від пацієнта, або ідентифікування ракових клітин *in vivo*;

отримання поліпептиду способом за п. 15;

виготовлення суміші поліпептиду з фармацевтично прийнятним наповнювачем;

та

застосування пацієнтом або піддавання ракових клітин дії поліпептиду.

28. Спосіб знищення ракових клітин за п. 27, в якому поліпептид додатково змішаний з токсином.

29. Антитіло за п. 18, вибране з групи:

- (a) поліклональне антитіло,
- (b) мишаче моноклональне антитіло,
- (c) гуманізоване антитіло, похідне від (b),
- (d) фрагмент антитіла, та
- (e) моноклональне антитіло людини.

30. Антитіло або фрагмент антитіла, що специфічно зв'язується з поліпептидом, вибраним з групи поліпептидів, що містять такі послідовності амінокислотних залишків:

- (a) поліпептид з залишками 38 (Val) до 152 (Leu) у SEQ ID NO: 2;
- (b) поліпептид з залишками 27 (Leu) до 164 (Thr) у SEQ ID NO: 2;
- (c) поліпептид з залишками 24 (Thr) до 164 (Thr) у SEQ ID NO: 2; та
- (d) поліпептид з залишками 1 (Met) до 164 (Thr) у SEQ ID NO: 2.

31. Антитіло за п. 18, яке додатково містить радіонуклід, фермент, субстрат, кофактор, флуоресцентний маркер, хемілюмінесцентний маркер, мітку пептиду, магнітну частинку, лікарський засіб або токсин.

32. Спосіб інгібування проліферації або диференціації гематопоетичних клітин та попередників гематопоетичних клітин, індукованих поліпептидом за п. 1, який включає культивування кісткового мозку або периферійних клітин крові з композицією, що містить кількість антитіла за п. 18, достатню для зменшення проліферації або диференціації гематопоетичних клітин у кістковому мозку або периферійних клітинах крові у порівнянні з кістковим мозком або периферійними клітинами крові, культивованими при відсутності розчинного рецептора цитокіну.

33. Спосіб за п. 32, в якому гематопоетичні клітини та попередники гематопоетичних клітин є лімфоїдними клітинами.

34. Спосіб за п. 33, в якому лімфоїдні клітини є макрофагами або Т-клітинами.

35. Спосіб зменшення запалення, індукованого поліпептидом за п. 1, який включає вживання ссавцем із запаленням кількості композиції з антитілом за п. 18, достатньої для зменшення запалення.

36. Спосіб пригнічення запальної реакції у ссавця, який включає:

(1) визначення рівня запальної молекули;

(2) застосування композиції, що містить антитіло за п. 18, у прийнятному фармацевтичному наповнювачі;

(3) визначення рівня запальної молекули після застосування;

(4) порівняння рівня запальної молекули на етапі (1) з рівнем запальної молекули на етапі (3), причому відсутність збільшення або зменшення рівня запальної молекули є індикатором пригнічення запальної реакції.

37. Антитіло за п. 30, яке додатково містить радіонуклід, фермент, субстрат, кофактор, флуоресцентний маркер, хемілюмінесцентний маркер, мітку пептиду, магнітну частинку, лікарський засіб або токсин.

38. Спосіб інгібування проліферації або диференціації гематопоетичних клітин та попередників гематопоетичних клітин, індукованої поліпептидом за п. 1, який включає культивування кісткового мозку або периферійних клітин крові з композицією, що містить кількість антитіла за п. 30, достатню для зменшення проліферації або диференціації гематопоетичних клітин у кістковому мозку або периферійних клітинах крові у порівнянні з кістковим мозком або периферійними клітинами крові, культивованими при відсутності розчинного рецептора цитокіну.

39. Спосіб за п. 38, в якому гематопоетичні клітини та попередники гематопоетичних клітин є лімфоїдними клітинами.

40. Спосіб за п. 39, в якому лімфоїдні клітини є макрофагами або Т-клітинами.

41. Спосіб зменшення запалення, індукованого поліпептидом за п. 1, який включає вживання ссавцем з запаленням достатньої для зменшення запалення кількості композиції антитіла за п. 30.

42. Спосіб пригнічення запальної реакції у ссавця з запаленням, який включає:

(1) визначення рівня запальної молекули;

(2) застосування композиції, що містить антитіло за п. 30 у прийнятному фармацевтичному наповнювачі;

(3) визначення рівня запальної молекули після застосування;

(4) порівняння рівня запальної молекули на етапі (1) з рівнем запальної молекули на етапі (3), причому відсутність збільшення або зменшення рівня запальної молекули є індикатором пригнічення запальної реакції.

43. Спосіб лікування ссавця, потерпаючого від запальної хвороби, в якій відіграє роль поліпептид за п. 1, який включає:

застосування антагоніста поліпептиду за п. 1 до ссавця таким чином, щоб

зменшити запалення, при якому антагоністом є антитіло, що специфічно зв'язується з поліпептидом за пп. 1-4, або антитіло чи фрагмент антитіла за п. 18.

44. Спосіб за п. 43, в якому хворобою є хронічна запальна хвороба.

45. Спосіб за п. 44, в якому хворобою є хронічна запальна хвороба з такої групи:

(a) запальна хвороба кишечника;

(b) виразковий коліт;

(c) хвороба Крона;

(d) атопічний дерматит;

(e) екзема; та

(f) псоріаз.

46. Спосіб за п. 43, в якому хворобою є гостра запальна хвороба.

47. Спосіб за п. 46, в якому хворобою є гостра запальна хвороба з такої групи:

(a) ендотоксемія;

(b) септицемія;

(c) синдром токсичного шоку; та

(d) інфекційна хвороба.

48. Спосіб за п. 43, в якому антитіло додатково містить радіонуклід, фермент, субстрат, кофактор, флуоресцентний маркер, хемілюмінесцентний маркер, мітку пептиду, магнітну частинку, лікарський засіб або токсин.

49. Спосіб визначення запалення у пацієнта, який включає:

отримання тканини або біологічного зразка від пацієнта;

інкубування тканини або біологічного зразка антитілом за п. 18 в умовах, в яких антитіло зв'язується з комплементарним поліпептидом у тканині або біологічному зразку;

візуалізування зв'язку антитіла у тканині або біологічному зразку; та

порівняння рівнів зв'язку антитіла у тканині або біологічному зразку від пацієнта з нормальною контрольною тканиною або біологічним зразком,

причому збільшення рівня зв'язку антитіла з тканиною або біологічним зразком пацієнта відносно нормальної контрольної тканини або біологічного зразка є індикатором запалення у пацієнта.

50. Спосіб визначення запалення у пацієнта, який включає:

отримання тканини або біологічного зразка від пацієнта;

мічення полінуклеотиду, що містить принаймні 14 суміжних нуклеотидів SEQ ID NO: 1 або комплементу SEQ ID NO: 1;

інкубування тканини або біологічного зразка в умовах, в яких полінуклеотид

гібридизується з комплементарною полінуклеотидною послідовністю;

візуалізування міченого полінуклеотиду у тканині або біологічному зразку; та

порівняння рівня гібридизації міченого полінуклеотиду у тканині або біологічному зразку від пацієнта з нормальною контрольною тканиною або біологічним зразком,

причому збільшення гібридизації міченого полінуклеотиду з тканиною або біологічним зразком пацієнта відносно нормальної контрольної тканини або біологічного зразка є індикатором запалення у пацієнта.