

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

201990403

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.07.31

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.10.07

(54) ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ АНТИ-VEGFR-2/KDR-АНТИТЕЛА

(31) 61/710,420

(57) Изобретение относится к антителам, которые связываются с VEGFR-2. Антитела используются для лечения неопластических заболеваний, гиперпролиферативных процессов, аngиогенных нарушений и могут применяться в качестве монотерапии или в сочетании с другими агентами.

(32) 2012.10.05

(33) US

(62) 201500363; 2013.10.07

(71) Заявитель:

КАДМОН КОРПОРЕЙШН, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:

Чжю Чжэньбин, Лу Дан, Полонская
Жанна (US)

(74) Представитель:

Вашина Г.М. (RU)

A1

201990403

201990403

A1

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ АНТИ-VEGFR-2/KDR-АНТИТЕЛА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Изобретение относится к антителам, которые связываются с VEGFR-2. Эти антитела используются для лечения неопластических заболеваний и гиперпролиферативных процессов и могут применяться в качестве монотерапии или в сочетании с другими агентами.

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке заявляется приоритет по заявке на патент США № 61/710420, поданной 5 октября 2012 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Ангиогенез представляет собой весьма сложный процесс развития новых кровеносных сосудов, который включает пролиферацию, миграцию и инфильтрацию тканей капиллярными эндотелиальными клетками из ранее существовавших кровеносных сосудов, объединение клеток в тубулярные структуры, присоединение вновь сформированных тубулярных комплексов к замкнутой сосудистой системе и созревание вновь сформированных капиллярных сосудов.

[0003] Ангиогенез имеет важное значение для нормальных физиологических процессов, включая эмбриональное развитие, фолликулярный рост и заживление ран. Чрезмерный ангиогенез также приводит к неоваскуляризации при неопластических заболеваниях и при неопухолевых патологиях, таких как возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия и неоваскулярная глаукома. Доказано, что антиангиогенная терапия с применением ранибизумаба (Луцентис), направленная на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эффективно задерживает прогрессирование ВМД (возрастная макулярная дегенерация). Однако неоваскуляризация сложна, и, похоже, в ее развитии участвует множество ангиогенных механизмов. Поэтому существует необходимость разработки агентов и терапий для лечения заболеваний, ассоциированных с неоваскуляризацией.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение предлагает человеческие антитела и их фрагменты, которые связываются с VEGFR-2 (KDR). В некоторых вариантах реализации изобретения антитела блокируют связывание лигандов (например, одного или более из VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D или VEGF-E) с VEGFR-2. В некоторых вариантах реализации изобретения антитела нейтрализуют активацию VEGFR-2. Антитела используются для лечения неопластических заболеваний, в том числе, например, солидных и несолидных опухолей и гиперпролиферативных процессов. Таким образом, изобретение предлагает способы нейтрализации активации KDR, способы ингибирования роста опухоли, в том числе ингибирования ангиогенеза, ассоциированного с опухолью, и способы лечения заболеваний, связанных с нарушением ангиогенеза. Настоящее изобретение предлагает наборы человеческих антител или фрагменты антител, которые связываются с рецепторами VEGR.

[0005] В одном из вариантов реализации изобретения предлагается изолированный вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR-1H, CDR-2H и CDR-3H, при этом:

- (i) последовательность CDR-1H – это GFTFSWYX₁MX₂ (SEQ ID NO:185), где X₁ это V или I, X₂ это G или L,
- (ii) последовательность CDR-2H - это SIX₁X₂SGGX₃TX₄YADSVKG (SEQ ID NO:186), где X₁ – это Y или G, X₂ это P или S, X₃ – это A или F, X₄ – это N или D, и
- (iii) последовательность CDR-3H – это GNYFDY (SEQ ID NO:3) или GLAAPRS (SEQ ID NO:11).

[0006] В одном из вариантов реализации изобретения предлагается изолированный вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий CDR-1L, CDR-2L или CDR-3L, при этом:

- (i) последовательность CDR-1L – это X₁GX₂X₃LX₄X₅X₆X₇X₈S (SEQ ID NO:187), где X₁ – это S, Q, или T, X₂ – это D, E или Q, X₃ – это K, S, N, I или A, X₄ это G или R, X₅ – это D, S, H, E или N, X₆ – это E, Y, Q, R или N, X₇ – это Y, F или S и X₈ – это A или S или SG SX₁SNX₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO:188), где X₁ – это S или T, X₂ – это I или L, X₃ – это E или G, X₄ – это T, S, или N, X₅ – это N или Y, X₆ – это T, P, A или Y, X₇ – это V или L и X₈ – это N, I или Y или X₁GX₂SX₃DX₄GX₅YDYVS (SEQ ID NO:189), где

X_1 – это A или T, X_2 – это S или T, X_3 – это H, S или N, X_4 – это I или V и X_5 – это S или A,

(ii) последовательность CDR-2L – это $X_1X_2X_3X_4X_5PS$ (SEQ ID NO:190), где X_1 – это Q, D, T, Y, S или A, X_2 – это D, N, S, T, V или V, X_3 – это D, N, S, T или Y, X_4 – это Q, K, N или L и X_5 – это R или L и

(iii) где последовательность CDR-3L – это $QX_1WX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:191), где X_1 – это A или T, X_2 – это D или G, X_3 – это R или нет аминокислоты, X_4 – это S, F на N, X_5 – это S, T на N, X_6 – это S, T или P, X_7 – это A, V, L, I или Y и X_8 – это V или L или $AX_1WDX_2LX_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO:192), где X_1 – это A, S или T, X_2 – это N или S, X_3 – это N, I или G, X_4 – это G или S, X_5 – это P, W или V и X_6 – это V или L или $MYSTITX_1LL$ (SEQ ID NO:193), где X_1 – это A или T.

[0007] В одном из вариантов реализации изобретения предлагается изолированный вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий CDR-1L, CDR-2L или CDR-3L, при этом:

(i) последовательность CDR-1L – это $RASX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7YX_8X_9$ (SEQ ID NO:194), где X_1 – это Q, E, или H, X_2 – это S, R, или N, X_3 – это V, I или L, X_4 – это S, R, G или N, X_5 – это S или N, X_6 – это S, N, W или D, X_7 – это G или нет аминокислоты, X_8 – это L или F и X_9 – это A, G, M или S,

(ii) последовательность CDR-2L – это $GASX_1RAT$ (SEQ ID NO:195), где X_1 – это S, T, I, или N, и

(iii) последовательность CDR-3L – это $QQX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:196), где X_1 – это F или Y, X_2 – это D, G или Y, X_3 – это S, T или N, X_4 – это S, L или W, X_5 – это P или нет аминокислоты, X_6 – это P или T, X_7 – это L, I, V, P, W или Y, и X_8 – это T или S.

[0008] В одном из вариантов реализации изобретения антитело представляет собой антитело, указанное в Таблице 2. В одном из вариантов реализации изобретения антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи, имеющий последовательность SEQ ID NO:4. В одном из вариантов реализации изобретения антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи, имеющий SEQ ID NO:28. В другом варианте реализации настоящего изобретения, антитело содержит домен легкой цепи, имеющий SEQ ID NO:32.

[0009] В одном из вариантов реализации изобретения антитело используется в способе нейтрализации активации VEGFR2, который предполагает приведение клетки в контакт с эффективным количеством антитела.

[0010] В другом варианте реализации настоящего изобретения, антитело используется в способе ингибирования ангиогенеза у субъекта, при котором предполагается введение эффективного количества антитела. В некоторых таких вариантах реализации изобретения антитело вводят с эффективным количеством антагониста, ассоциированного с rho-киназой 2 (ROCK 2)

[0011] В другом варианте реализации настоящего изобретения антитело используют в способе для лечения опухоли или подавления роста опухоли у субъекта, при котором предполагается введение эффективного количества антитела. В некоторых таких вариантах реализации изобретения антитело вводят с эффективным количеством антагониста рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых таких вариантах реализации изобретения антитело вводят с эффективным количеством антагониста рецептора *fms*-подобной тирозинкиназы (flt-1). В некоторых таких вариантах реализации изобретения антитело вводят с эффективным количеством антагониста rho-ассоциированной киназы (ROCK). В дополнительных таких вариантах реализации изобретения антитело вводят с эффективным количеством антагониста матричных металлопротеиназ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] Фигуры 1А-С иллюстрируют последовательности вариабельных участков тяжелой цепи, легкой цепи лямбда и легкой цепи каппа, соответственно, анти-VEGFR2-антител по данному изобретению, определенных с помощью фагового дисплея у человека.

[0013] Фигура 2 иллюстрирует связывание антител по настоящему изобретению с VEGFR2 (вверху) и конструкцией, содержащей домены 2 и 3 в VEGFR2 (в середине). Нижняя панель иллюстрирует блокирование лигандов (VEGF₁₆₅).

[0014] Фигура 3 иллюстрирует Mab 101 и 102 по настоящему изобретению, которые ингибируют VEGF-стимулированное фосфорилирование VEGFR2, AKT и MAPK в эндотелиальных клетках аорты свиньи (РАЕ), избыточно экспрессирующих KDR (человеческий VEGFR2).

[0015] Фигура 4 иллюстрирует связывание с hVEGFR2 и блокирование VEGF₁₆₅-лигандов с помощью Mab 104, 105, 106 и 108. Подобные результаты были получены для Mab 103, 107, 109 и 110 в отдельном эксперименте. Такие Mab содержат домен вариабельного участка тяжелой цепи Mab 101, объединенный с доменами вариабельного участка легкой цепи.

[0016] Фигура 5 иллюстрирует Mab 105 и 106 по настоящему изобретению, которые ингибируют VEGF-стимулированное фосфорилирование VEGFR2, AKT и MAPK в эндотелиальных клетках аорты свиньи (РАЕ), избыточно экспрессирующих KDR (человеческий VEGFR2).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] В одном аспекте настоящее изобретение предлагает новые антитела VEGFR2 или антигенсвязывающие фрагменты таких антител, использование которых эффективно для ингибирования VEGFR2-зависимой трансдукции сигнала. Используемый в настоящем документе термин «ингибирование рецептора» означает уменьшение и/или инактивацию естественной киназной активности рецептора для трансдукции сигнала. Достоверным анализом для определения ингибирования VEGFR2 является снижение фосфорилирования рецептора.

[0018] Настоящее изобретение не ограничивается каким-либо конкретным механизмом ингибирования VEGFR2. Механизм действия одного антитела не обязательно тот же, что другого. Некоторые возможные механизмы включают предотвращение связывания VEGF лиганда с внеклеточным связывающим доменом VEGFR2 и предотвращение димеризации и олигомеризации рецепторов. В то же время другие механизмы не могут быть исключены.

[0019] Антитела представляют собой белки, которые распознают и связываются со специфическим антигеном или веществом. В предпочтительных вариантах реализации изобретения антитела по настоящему изобретению связывают KDR по меньшей мере так же сильно, как природный лиганд. Аффинность, представленная константой равновесия для диссоциации антигена с антителом (K_d), измеряет силу прочности связывания между антигенней детерминантой и участком связывания антител. Авидность является мерой прочности связывания между антителом и его антигеном. Авидность связана как с аффинностью между антигенней детерминантой и антигенсвязывающим участком антитела, так и с количеством участков связывания

(валентность) на антителе. Например, одновалентное антитело (к примеру, Fab) имеет один участок связывания для конкретного эпитопа. Антитело IgG имеет два антигенсвязывающих участка. Типичные значения K (обратная константа диссоциации K_d) составляют 10^5 до 10^{11} л/моль. Считается, что любое значение K ниже, чем 10^4 л/моль, указывает на связывание, которое является неспецифическим.

[0020] Антитела по настоящему изобретению ингибируют активацию VEGFR2. Одним из показателей ингибирования VEGFR2 является сниженная тирозинкиназная активность рецептора. Ингибирование тирозинкиназы может быть определено с использованием известных методов, таких как измерение уровня аутофосфорилирования рецептора. Ингибирование VEGFR 2 также может наблюдаться в результате ингибирования или регулирования процессов фосфорилирования природных или синтетических субстратов VEGFR2 и других компонентов пути сигнальной трансдукции VEGFR2. Фосфорилирование может быть обнаружено, например, с использованием антитела, специфичного для фосфотирозина в анализе ELISA или при вестерн-блоте. Некоторые исследования тирозинкиназной активности описаны в Panek et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283: 1433-44 (1997) и Batley et al., *Life Sci.*, 62: 143-50 (1998).

[0021] Также могут быть проведены исследования *in vivo*. Например, ингибирование рецепторной тирозинкиназы можно обнаружить при анализе митоза с использованием клеточных линий, стимулированных рецептором лиганда в присутствии и в отсутствие ингибитора. Например, клетки HUVEC (ATCC), стимулированные VEGF, могут быть использованы для анализа ингибирования VEGFR. Другой способ включает анализ ингибирования роста VEGF-экспрессирующих опухолевых клеток с использованием, например, опухолевых клеток человека, введенных мышам. Смотрите патент США № 6365157 (Rockwell et al.).

[0022] Настоящее изобретение предлагает анти-VEGFR2-антитела, в том числе нуклеиновые кислоты, кодирующие такие антитела, и композиции, содержащие такие антитела. В одном из вариантов реализации изобретения предлагается изолированный вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий последовательности CDR-1H, CDR-2H и CDR-3H, при этом:

(i) последовательность CDR-1H – это GFTFSWYX₁MX₂ (SEQ ID NO:185), где X₁ – это V или I, X₂ – это G или L,

(ii) последовательность CDR-2H – это $SIX_1X_2SGGX_3TX_4YADSVKG$ (SEQ ID NO:186), где X_1 – это Y или G, X_2 – это P или S, X_3 – это A или F, X_4 – это N или D, и

(iii) последовательность CDR-3H – это $GNYFDY$ (SEQ ID NO:3) или $GLAAPRS$ (SEQ ID NO:11).

[0023] В одном из вариантов реализации изобретения предлагается изолированный вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий CDR-1L, CDR-2L, или CDR-3L, при этом:

(i) последовательность CDR-1L – это $X_1GX_2X_3LX_4X_5X_6X_7X_8S$ (SEQ ID NO:187), где X_1 – это S, Q или T, X_2 – это D, E или Q, X_3 – это K, S, N, I или A, X_4 – это G или R, X_5 – это D, S, H, E или N, X_6 – это E, Y, Q, R или N, X_7 – это Y, F или S и X_8 – это A или S или $SGSX_1SNX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:188), где X_1 – это S, или T, X_2 – это I или L, X_3 – это E или G, X_4 – это T, S, или N, X_5 – это N или Y, X_6 – это T, P, A, или Y, X_7 – это V или L, and X_8 – это N, I или Y, или $X_1GX_2SX_3DX_4GX_5YDYVS$ (SEQ ID NO:189), где X_1 – это A или T, X_2 – это S или T, X_3 – это H, S или N, X_4 – это I или V и X_5 – это S или A,

(ii) последовательность CDR-2L – это $X_1X_2X_3X_4X_5PS$ (SEQ ID NO:190), где X_1 – это Q, D, T, Y, S или A, X_2 – это D, N, S, T или V, X_3 – это D, N, S, T или Y, X_4 – это Q, K, N или L и X_5 – это R или L и

(iii) где последовательность CDR-3L – это $QX_1WX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO:191), где X_1 – это A или T, X_2 – это D или G, X_3 – это R или нет аминокислоты, X_4 – это S, F или N, X_5 – это S, T или N, X_6 – это S, T или P, X_7 – это A, V, L, I или Y и X_8 – это V или L или $AX_1WDDX_2LX_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO:192), где X_1 – это A, S или T, X_2 – это N или S, X_3 – это N, I или G, X_4 – это G или S, X_5 – это P, W или V и X_6 – это V или L или $MYSTITX_1LL$ (SEQ ID NO:193), где X_1 – это A или T.

[0024] В одном из вариантов реализации изобретения предлагается изолированный вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий CDR-1L, CDR-2L, или CDR-3L, при этом:

(i) последовательность CDR-1L – это $RASX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7YX_8X_9$ (SEQ ID NO:194), где X_1 – это Q, E или H, X_2 – это S, R или N, X_3 – это V, I или L, X_4 – это S, R, G или N, X_5 – это S или N, X_6 – это S, N, W или D, X_7 – это G или нет аминокислоты, X_8 – это L или F и X_9 – это A, G, M или S,

(ii) последовательность CDR-2L – это GASX₁RAT (SEQ ID NO:195), где X₁ – это S, T, I или N, и

(iii) последовательность CDR-3L – это QQX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO:196), где X₁ – это F или Y, X₂ – это D, G или Y, X₃ – это S, T или N, X₄ – это S, L или W, X₅ – это P или нет аминокислоты, X₆ – это P или T, X₇ – это L, I, V, P, W или Y, и X₈ – это T или S.

[0025] В одном из вариантов реализации изобретения предлагается антитело, которое содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий одну, две, три, четыре, пять или шесть последовательностей вариабельного домена CDR легкой цепи и вариабельного домена тяжелой цепи, указанных выше.

[0026] Предлагаются неограничивающие примеры последовательностей VEGFR2-связывающих антител. Как описано в настоящем документе, из библиотек фагового дисплея Fab человека идентифицированы два нейтрализующие антитела, которые связываются с человеческим VEGFR2, блокируют связывание лиганда VEGFA с hVEGFR2 и подавляют фосфорилирования VEGFR2 и нисходящую сигнальную трансдукцию, стимулируванную VEGFA. Таблица 1 показывает аминокислотные последовательности CDR и вариабельные домены антител антител. K_{dS} Mab 101 и Mab 102 составляют около 6.6 mM and 1.7 nM, соответственно.

Таблица 1 - Антитела аминокислотных последовательностей, SEQ ID NO								
Mab	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	V _H домен	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	V _L домен
101	1	2	3	4	5	6	7	8
102	9	10	11	12	13	14	15	16

[0027] Тяжелая цепь Mab 101 была перегруппирована с генами к лёгкой цепи (κ -библиотека) и генами λ лёгкой цепи (λ -библиотека). 20 уникальных вариантов λ лёгкой цепи были найдены путем пэннинга λ -библиотеки с VEGFR2 человека и VEGFR2 мыши. 22 уникальных вариантов к лёгкой цепи были найдены путем пэннинга κ -библиотеки с VEGFR2 человека и VEGFR2 мыши. В Таблице 2 указаны аминокислотные последовательности CDR и вариабельные домены легких цепей. K_d Mab 105, 106 и 107 увеличивались приблизительно в 10-кратном размере (0,24 nM, 0,22 nM и 0,12 nM, соответственно). Подобно родительскому антителу эти антитела связываются с VEGFR2, блокируют связывание VEGFA с VEGFR2 и подавляют VEGFA-стимулированное фосфорилирование VEGFR2, AKT и MAPK. (Фигура 4).

[0028] Некоторые из антител, включая Mab, 138, 139, 140 и 146, также перекрестно реагируют с VEGFR2 мыши. Эти антитела также ингибирировали VEGFA-стимулированное фосфорилирование VEGFR2 и молекул нисходящей сигнальной трансдукции, включая MAPK.

Таблица 2 - κ и λ легкие цепи SEQ ID NO											
Mab	Легк ая цепь	SEQ ID NO				Mab	Легк ая цепь	SEQ ID NO			
		CDR -L1	CDR -L2	CDR -L3	V _L			CDR -L1	CDR -L2	CDR -L3	V _L
103	λ	17	18	19	20	124	κ	101	102	103	104
104	λ	21	22	23	24	125	κ	105	106	107	108
105	λ	25	26	27	28	126	κ	109	110	111	112
106	λ	29	30	31	32	127	κ	113	114	115	116
107	λ	33	34	35	36	128	κ	117	118	119	120
108	λ	37	38	39	40	129	κ	121	122	123	124
109	λ	41	42	43	44	130	κ	125	126	127	128
110	λ	45	46	47	48	131	κ	129	130	131	132
111	λ	49	50	51	52	132	κ	133	134	135	136
112	λ	53	54	55	56	133	κ	137	138	139	140
113	λ	57	58	59	60	134	κ	141	142	143	144
114	λ	61	62	63	64	135	κ	145	146	147	148
115	λ	65	66	67	68	136	κ	149	150	151	152
116	λ	69	70	71	72	137	κ	153	154	155	156
117	λ	73	74	75	76	138	κ	157	158	159	160
118	λ	77	78	79	80	139	κ	161	162	163	164
119	λ	81	82	83	84	140	κ	165	166	167	168
120	λ	85	86	87	88	141	κ	169	170	171	172
121	λ	89	90	91	92	142	κ	173	174	175	176
122	λ	93	94	95	96	143	κ	177	178	179	180
123	κ	97	98	99	100	144	κ	181	182	183	184

[0029] В изобретении предлагается изолированное антитело VEGFR2 и связывающие фрагменты VEGFR2, которые содержат одну, две или три CDR тяжелой цепи и одну, две или три CDR лёгкой цепи, выбранных из последовательностей, отраженных в таблице 1 и таблице 2. При выборе более чем одной CDR из последовательностей, представленных в таблице 1 и таблице 2, в антителе по настоящему изобретению не следует выбирать различные CDR из тех же моноклональных антител, представленных в этих таблицах. Они могут быть выбраны из двух или более вариабельных доменов антитела, представленных в таблицах. Конкретные варианты реализации изобретения включают, но не ограничиваются,

следующие. В одном из вариантов реализации изобретения изолированное антитело VEGFR2 содержит одну, две или три CDR тяжелой цепи, имеющую SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, и SEQ ID NO:3. В одном из вариантов реализации изобретения антитело содержит одну, две или три CDR легкой цепи, имеющую SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, и SEQ ID NO:7. В другом варианте реализации изобретения антитело содержит одну, две или три CDR лёгкой цепи, имеющие последовательности, отраженные в таблице 1 или 2. Неограничивающие примеры включают вариабельный участок легкой цепи, содержащий одну или более из SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26 и SEQ ID NO:27, одну или несколько SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30 и SEQ ID NO:31 или одну или несколько SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34 и SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело VEGFR2 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:12. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело VEGFR2 содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:31 или SEQ ID NO:35. В некоторых вариантах реализации изобретения антитела содержат один из вышеупомянутых вариабельных доменов тяжёлой цепи и один из вышеупомянутых вариабельных доменов легкой цепи. В некоторых вариантах реализации изобретения антитела VEGFR2 или их связывающие фрагменты содержат одну или больше CDR или один или больше вариабельный домен с аминокислотной последовательностью 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% идентичную последовательностям CDR и вариабельного домена, указанным в Таблице 1 или 2.

[0030] Термин "идентичность" относится к количеству или проценту идентичных положений, распределенных между двумя аминокислотами или последовательностями нукleinовых кислот, принимая во внимание количество пропусков. Для оптимального выравнивания двух последовательностей должна быть введена длина каждого пропуска. Термин "по существу идентичные" относится к аминокислотным последовательностям, которые отличаются только консервативными заменами аминокислот, например, заменой одной аминокислоты на другую того же класса (например, валина на глицин, лизина на аргинин и т.д.) или одной или более неконсервативными заменами, делецией или вставками, расположенных в положениях аминокислотной последовательности, которые не разрушают функцию белка. Предпочтительно, чтобы аминокислотная последовательность была сходной с другой

аминокислотной последовательностью по меньшей мере на 80%, более предпочтительно – по меньшей мере на 85%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере – на 90%. Способы и компьютерные программы для определения сходства последовательностей являются общедоступными, в том числе, но не ограничиваясь, пакет программ GCG (Devereux et al., Nucleic Acids Research 12: 387, 1984), BLASTP, BLASTN, FASTA (Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403 (1990), и программа ALIGN (версия 2.0). Для определения сходства также может быть использован известный алгоритм Смита Ватермана (Smith Waterman). Программа BLAST является общеоступной в NCBI и других источниках (BLAST Manual, Altschul, et al., NCBI NLM NIH, Bethesda, MD. 20894; BLAST 2.0 at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>). При сравнении последовательностей, эти методы учитывают различные замены, делеции и другие модификации. Консервативные замены обычно включают замены в пределах следующих групп: глицин, аланин; валин, изолейцин, лейцин; аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, аспарагин, глутамин; серин, треонин; лизин, аргинин; и фенилаланин, тирозин.

[0031] Антитела по настоящему изобретению также включают те, связующие характеристики которых были улучшены путем прямой мутации, способов созревания аффинности, фагового дисплея или перестановки цепей. Аффинность и специфичность могут быть изменены или улучшены путем мутации CDR и скрининга антигенсвязывающих участков, имеющих желаемые характеристики. CDR мутируют различными способами. Один из способов заключается в рандомизации отдельных остатков или комбинации остатков таким образом, что в популяции идентичных антигенсвязывающих участков все двадцать аминокислот обнаруживаются в определенной позиций. Кроме того, мутации индуцируются в диапазоне остатков CDR при ПЦР, допускающей ошибки (смотрите, например, Hawkins et al., *J. Mol. Biol.*, 226: 889-896 (1992)). Например, векторы фагового дисплея, содержащие гены вариабельного участка легкой цепи, могут быть размножены в мутаторных штаммах *E. coli* (смотрите, например, Low et al., *J. Mol. Biol.*, 250: 359-368 (1996)). Эти способы мутагенеза являются типовыми способами, известными специалисту в данной области техники.

[0032] Для минимизации иммуногенности антител, которые связываются с рецепторами VEGF, в настоящем изобретении предлагаются антитела, которые содержат вариабельную и постоянную последовательности доменов человека.

Антитела могут быть любого класса иммуноглобулинов или могут сочетать представителей любого класса иммуноглобулинов, например, IgG, IgM, IgA, IgD или IgE и их подклассы. Для оптимизации эффекторных функций может быть выбран класс антитела (*например*, комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ) и антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗЦ)) природных антител.

[0033] Некоторые варианты реализации изобретения включают использование VEGFR2-связывающих фрагментов антител. Fv является наименьшим фрагментом, который содержит полный вариабельный домен тяжелой и легкой цепи, включая все шесть гипервариабельных петель (CDR). Не имея постоянных доменов, вариабельные домены нековалентно связаны. Тяжелые и легкие цепи могут быть соединены в одну полипептидную цепь ("одноцепочечный Fv" или "оцFv") с помощью линкера, который позволяет V_H и V_L доменам ассоциировать с образованием антигенсвязывающего участка. В одном из вариантов реализации изобретения линкером является (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃. Поскольку фрагменты оцFv лишены постоянных доменов целых антител, они значительно меньше, чем целые антитела. Фрагменты оцFv также свободны от взаимодействий постоянного домена нормальной тяжелой цепи с другими биологическими молекулами, что может быть нежелательно в некоторых вариантах реализации изобретения.

[0034] Также могут быть использованы фрагменты антитела, содержащие V_H, V_L и, в некоторых случаях, C_L, C_{H1}, или другие постоянные домены. Моновалентные фрагменты антител, образованные ферментацией с помощью папаина, относятся к Fab и не имеют шарнирной области тяжелой цепи. Фрагменты, образованные ферментацией с помощью папаина, относятся к F(ab')₂, сохраняют шарнирную область тяжелой цепи и являются двухвалентными. Такие фрагменты могут быть также получены рекомбинантным путем. В данной области техники известны многие другие подходящие антигенсвязывающие фрагменты антител, которые включают, без ограничения, диатела, триатела, однодоменные антитела и другие одновалентные и многовалентные формы.

[0035] Кроме того, в изобретении предлагаются поливалентные антиген-связывающие белки, которые могут быть в форме, без ограничения, антител, их антигенсвязывающих фрагментов, и белков, содержащих все или часть антиген-связывающих сегментов антител. Поливалентные антиген-связывающие белки могут быть моноспецифичными, биспецифичными или мультиспецифичными. Термин

специфичность относится к числу различных типов антигенных детерминант, с которыми может связываться определенная молекула. Если молекула иммуноглобулина связывается с только одним типом антигенной детерминанты, такая молекула иммуноглобулина является моноспецифичной. Если молекула иммуноглобулина связывается с разными типами антигенных детерминант, такая молекула иммуноглобулина является мультиспецифичной.

[0036] Например, биспецифичное поливалентное одноцепочечное антитело позволяет распознать два различных типа эпитопов. Оба эпитопа могут быть на одном и том же антигене (например, VEGFR2). Кроме того, один эпитоп может быть на одном антигене (например, VEGFR2), а второй эпитоп – на другом антигене.

[0037] В одном варианте реализации изобретения поливалентное одноцепочечное антитело включает вариабельный фрагмент легкой цепи, связанный с вариабельным фрагментом тяжелой цепи (аналогичный о_cFv), который дополнительно связан с помощью другого пептидного линкера по меньшей мере с одним другим антиген-связывающим доменом. Как правило, пептидный линкер состоит из пятнадцати аминокислотных остатков. В предпочтительном варианте реализации изобретения количество V_L и V_H доменов является эквивалентным. Например, двухвалентное одноцепочечное антитело может быть представлено следующим образом: V_L-L₁-V_H-L₂-V_L-L₃-V_H или V_L-L₁-V_H-L₂-V_H-L₃-V_L или V_H-L₁-V_L-L₂-V_H-L₃-V_L или V_H-L₁-V_L-L₂-V_L-L₃-V_H. Поливалентные одноцепочечные антитела, которые являются трехвалентными или характеризуются большей валентностью, имеют один или несколько фрагментов антитела, присоединенных к двухвалентному одноцепочечному антителу с дополнительными пептидными линкерами. Один из примеров трехвалентного одноцепочечного антитела: V_L-L₁-V_H-L₂-V_L-L₁-V_H-L₂-V_L-L₁-V_H.

[0038] Два одноцепочечных антитела могут быть объединены с образованием диатела, также известного как двухвалентный димер. Диатела имеют две цепи. Каждая цепь диатела включает домены V_H, связанные с доменами V_L с помощью короткого линкера, состоящего с около 5-10 аминокислотных остатков, например (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser), (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₂. Такие линкеры являются достаточно короткими для предотвращения внутрицепочечного спаривания между доменами на одной и той же цепи. Поэтому происходит движущее межцепочечное спаривание между комплементарными доменами на разных цепях, и воссоздается два

антигенсвязывающих участка. Структура диатела является жесткой и компактной, с антigenсвязывающими участками, которые располагаются на противоположных концах молекулы. Диатела могут быть моноспецифичными или биспецифичными.

[0039] Три одноцепочечных антитела могут быть объединены с образованием тритела, также известных как трехвалентные тримеры. В некоторых вариантах реализации изобретения тритела создаются с карбоксиконцом домена V_L или V_H непосредственно сливаясь с амино-концом домена V_H или V_L , то есть, без какой-либо линкерной последовательности. Тритело имеет три головки Fv из полипептидов, расположенных циклически "голова к хвосту". Возможная конформация молекулы тритела является плоской с тремя участками связывания, расположенных в плоскости под углом 120 градусов друг от друга. Тритела могут быть моноспецифичными, биспецифичными или триспецифичными.

[0040] Подразумевается, что анти-VEGFR2-антитела по настоящему изобретению, которые используются с целью профилактики или лечения млекопитающих, могут быть введены в виде композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, например, одно или больше веществ из нижеперечисленных: вода, физиологический раствор, фосфатно-солевой буфер, декстроза, глицерин, этанол и тому подобные, а также их комбинации. Фармацевтически приемлемые носители могут дополнительно содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты или буферы, которые увеличивают срок хранения или эффективность антител.

[0041] В способах настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество антитела по настоящему изобретению вводят млекопитающему, нуждающемуся в этом. Термин "введение", используемый в настоящем документе, означает доставку антител настоящего изобретения млекопитающему любым способом, в результате которого можно достичь искомого результата. Введение может осуществляться, например, внутривенно или внутримышечно. Несмотря на то, что человеческие антитела по настоящему изобретению особенно пригодны для введения человеку, они могут быть введены также другим млекопитающим. Термин "млекопитающее", используемый в настоящем документе, предусматривает обозначение, но не ограничивается, человека, лабораторных, домашних и сельскохозяйственных животных. "Терапевтически эффективное количество" означает

такое количество антитела по настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему обеспечивает эффективное достижение желаемого терапевтического эффекта, заключающегося в ингибировании активности киназы. Например, в зависимости от заболевания, необходимое количество антитела может составлять 0,1; 1,0; 3,0; 6,0 или 10,0 мг/кг. Для IgG с молекулярной массой 150000 г/моль (два связывающих участка), эти дозы соответствуют приблизительно 18 нМ, 180 нМ, 540 нМ и 1,08 мкМ связывающих участков для объема крови 5 литров.

[0042] Антитела по настоящему изобретению могут быть использованы для ингибирования роста опухоли, ангиогенеза, связанного с ростом опухоли или других патологических состояний, связанных с ангиогенезом. Опухоли, при которых может быть назначено лечение, включают первичные опухоли, метастатические опухоли и резистентные опухоли. Резистентные опухоли включают опухоли, которые не отвечают или являются устойчивыми к лечению с применением монотерапии химиотерапевтическими агентами, монотерапии антителами, монотерапии излучением или их комбинации. Резистентные опухоли также включают опухоли, которые, как представляется, подавляются лечением с применением таких агентов, но рецидивируют в течении пяти лет, иногда – десяти лет или больше после прекращения терапии. Антитела являются эффективными для лечения васкуляризованных опухолей и опухолей, которые не васкуляризированы, или пока еще являются в значительной степени неваскуляризованными.

[0043] Примеры солидных опухолей, которые могут быть соответствующим образом пролечены, включают карциному молочной железы, карциному легких, колоректальный рак, карциному поджелудочной железы, глиому и лимфому. Некоторые примеры таких опухолей включают эпидермоидные опухоли, плоскоклеточные опухоли, такие как опухоли головы и шеи, толстого кишечника, простаты, молочной железы, легких, в том числе мелкоклеточные и немелкоклеточные опухоли легкого, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичников и печени. Другие примеры включают саркому Капоши, опухоли ЦНС, нейробластомы, капиллярные гемангиобластомы, менингиомы и метастазы головного мозга, меланому, желудочно-кишечные и почечные карциномы и саркомы, рабдомиосаркому, глиобластому, предпочтительно мультиформную глиобластому и лейомиосаркому. Примеры васкуляризованных раков кожи, при лечении которых являются эффективными антагонисты по настоящему изобретению, включают плоскоклеточную

карциному, базально-клеточную карциному и рак кожи, которые можно лечить путем подавления роста злокачественных кератиноцитов, таких как злокачественные кератиноциты человека.

[0044] Примеры несолидных опухолей включают лейкоз, множественную миелому и лимфому. Некоторые примеры лейкозов включают острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лиммоцитарный лейкоз (ХЛЛ), эритроцитарный лейкоз или моноцитарный лейкоз. Некоторые примеры лимфом включают ходжкинскую и неходжкинскую лимфому.

[0045] Антитела по настоящему изобретению также могут быть использованы для лечения или профилактики патологических состояний, характеризующихся избыточным ангиогенезом, с наличием, например, васкуляризации и/или воспаления, таких как атеросклероз, ревматоидный артрит (РА), гемангиома, ангиофиброма и псориаз. Другие неограничивающие примеры неопухолевых ангиогенных заболеваний, включают ретинопатию недоношенных (ретролентальная фиброплазия), отторжение трансплантата роговицы, инсулинзависимый сахарный диабет, рассеянный склероз, миастению гравис, болезнь Крона, аутоиммунный нефрит, первичный билиарный цирроз печени, острый панкреатит, отторжение аллографа, аллергическое воспаление, контактный дерматит и замедленные аллергические реакции, воспалительные заболевания кишечника, септический шок, остеопороз, остеоартрит, дефекты когнитивных функций, вызванные воспалением нейронов, синдром Ослера-Вебера, рестеноз, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции, в том числе цитомегаловирусную инфекцию.

[0046] Глазные болезни с избыточным ангиогенезом, включают неоваскулярную глаукому, пролиферативную ретинопатию, в том числе пролиферативную диабетическую ретинопатию и макулярную дегенерацию. Настоящее изобретение предполагает способы и соединения для лечения заболеваний и расстройств со стороны органа зрения. В одном варианте реализации изобретения настоящее предполагает лечение возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая проявляется в "сухой" и "влажной" формах. "Влажная" форма ВМД вызывает потерю зрения из-за неправильного роста кровеносных сосудов (неоваскуляризации). Кровотечение, просачивание и рубцевание этих кровеносных сосудов сетчатки в конечном итоге вызывает необратимое повреждение фоторецепторов. Сухая форма

вызывает атрофию ретинального пигментного эпителиального слоя, что приводит к потере зрения из-за гибели фоторецепторов (палочек и колбочек) в центральной части глаза. В другом варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ лечения хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Хориоидальная неоваскуляризация – это процесс, при котором новые кровеносные сосуды прорастают в сосудистую оболочку глаза через мембрану Бруха и вторгаются в субретинальное пространство, Хориоидальная неоваскуляризация является симптомом, в том числе, возрастной макулярной дегенерации, миопии и травмы глаза. В другом варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ лечения диабетического макулярного отека (ДМО). В другом варианте реализации настоящее изобретение предлагает способ лечения макулярного отека, который является вторичным по отношению к окклюзии ветки вены сетчатки (ОВВС) или окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС). Другие заболевания, которые можно лечить согласно данному изобретению, включают, без ограничения, неоваскуляризацию радужной оболочки,uveitis, неоваскулярную глаукому и ретинит недоношенных (РН). Способ лечения может быть профилактическим, то есть для предотвращения образования новых сосудов роговицы после трансплантации или для модулирования процесса заживления раны при трабекулэктомии.

[0047] Антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут с успехом вводиться вместе с другими пациентами, нуждающимися в этом. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения антитело VEGFR-2 по настоящему изобретению вводят субъекту в комбинации с противоопухолевым агентом. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело VEGFR-2 по настоящему изобретению вводят субъекту в комбинации со вторым ингибитором ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело VEGFR-2 по настоящему изобретению вводят с противовоспалительным агентом или иммунодепрессантом.

[0048] Противоопухолевые агенты включают цитотоксические химиотерапевтические агенты, целевые низкомолекулярные агенты, биологические молекулы и излучение. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, иринотекан, мехлорэтамин (азотистый иприт), стрептозоцин, циклоfosфамид, карmustин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубицин (адриамицин),

даунорубицин, прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер), алдеслейкин, аспарагиназу, бусульфан, карбоплатин, кладрибин, дакарбазин, флоксуридин, флуударабин, гидроксимочевину, ифосфамид, интерферон-альфа, лейпролид, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, пликамицин, митотан, пегаспаргас, пентостатин, пипоброман, пликамицин, стрептозоцин, тамоксилен, тенипозид, тестолактон, тиогуанин, тиотепу, урацил иприт, винорелбин, хлорамбуцил, таксол и их комбинации.

[0049] Целевые низкомолекулярные агенты и биологические молекулы включают, без ограничения, ингибиторы компонентов пути сигнальной трансдукции, такие как модуляторы тирозинкиназ и ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, и агенты, которые связываются с опухоль-специфичными антигенами. Неограничивающие примеры рецепторов факторов роста, участвующих в онкогенезе, включают рецепторы для тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), инсулиноподобного фактора роста (IGFR), фактора роста нервов (NGFR) и фактора роста фибробластов (FGFR), и рецепторы семейства рецепторов фактора роста эпидермиса, в том числе EGFR (erbB1), HER2 (erbB2), ErbB3, и ErbB4.

[0050] Антагонисты EGFR включают антитела, которые связываются с EGFR или с лигандом EGFR и ингибируют связывание лиганда и/или активацию рецептора. Например, агент может блокировать образование рецепторных димеров или гетеродимера с другими представителями семейства EGFR. Лиганды для EGFR, включают, например, EGF, TGF- α амфирегулин, гепарин-связывающий EGF (HB-EGF) и бетарекуллулин. Антагонист EGF может извне связываться с внеклеточным сегментом EGFR, который способен или не способен ингибировать связывание лиганда или изнутри с доменом тирозинкиназы. Антагонисты EGFR дополнительно включают агенты, которые ингибируют EGFR-зависимую сигнальную трансдукцию, например, путем ингибирования функции компонента EGFR путем сигнальной трансдукции. Примеры антагонистов EGFR, которые связываются с EGFR, включают, без ограничения, биологические молекулы, такие как антитела (и их функциональные эквиваленты), специфичные к EGFR, и низкомолекулярные ингибиторы киназы, которые действуют непосредственно на цитоплазматическом домене EGFR.

[0051] Низкомолекулярные и биологические ингибиторы включают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в том числе гефитиниб, эрлотиниб и

цетуксимаб, ингибиторы HER2 (например, трастузумаб, трастузумаб эмтансин (трастузумаб-DM1, T-DM1) и пертузумаб), антитела анти-VEGF и фрагменты (например, бевацизумаб), антитела, которые ингибируют CD20 (например, ритуксимаб, ибритумомаб), анти-VEGFR-антитела (например, рамуцирумаб (IMC-1121B), IMC-1C11, и CDP791), антитела анти-PDGFR, и иматиниб.

Низкомолекулярные ингибиторы киназы могут быть специфическими для конкретной тирозинкиназы или быть ингибиторами двух или более киназ. Например, соединение N- (3,4-дихлор-2-фторфенил) -7 - ({[(3aR, 6aS) -2-метилоктагидроцикlopента [c] пиррол-5-ил] метил} окси) -6- (метилокси) хиназолин-4-амин (также известное как XL647, EXEL-7647 и KD-019) является *in vitro* ингибитором нескольких рецепторных тирозинкиназ (RTK), в том числе EGFR, EphB4, KDR (VEGFR), Flt4 (VEGFR3) и ErbB2, а также ингибитором киназы SRC, и участвует в пути, который приводит к невосприимчивости опухолей к определенным TKI. В одном из вариантов реализации изобретения субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят rho-киназный ингибитор с Формулой I и KD-019.

[0052] Дазатиниб (BMS-354825; Bristol-Myers Squibb, New York) является еще одним перорально биодоступным, конкурентным за АТФ-участок, ингибитором Src. Дазанатиб также воздействует на BCR-ABL (одобрен FDA для применения у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) или острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ с положительной филадельфийской хромосомой (Ph +)), а также на c-Kit, PDGFR, C-FMS, EphA2, и SFKs. Два других пероральных тирозинкиназных ингибитора Src и BCR-ABL – это бозутиниб (SKI-606) и саракатиниб (AZD0530).

[0053] Поскольку VEGFR2 опосредует большинство последующих эффектов VEGF в ангиогенезе, он может подойти в качестве второго ингибитора ангиогенеза. Анти-VEGFR-2-антитела по настоящему изобретению могут вводиться вместе с антителами, которые нейтрализуют другие рецепторы, участвующие в росте опухоли или ангиогенезе.

[0054] Неограничивающие примеры VEGF-связывающих агентов включают антитела VEGF и уловители VEGF (т.е. лиганд-связывающие домены VEGF-рецепторов. Двумя примерами антител (в том числе фрагментов VEGF-связывающего антитела) являются бевацизумаб (авастин), антитело, которое связывается с VEGF-A; и ранибизумаб (Луцентис), Fab, полученный из бевацизумаба. В большинстве случаев, уловитель VEGF представляет собой белок, который содержит связывающие VEGF

домены одного или нескольких белков рецептора VEGF. VEGF-уловители, включают, без ограничения, растворимый VEGFR-1, растворимый нейропилин 1 (NRP1), растворимый VEGFR-3 (который связывает VEGF-C и VEGF-D), и афлиберцепт (зальтрап, эйлеа; VEGF-уловители R1R2), содержащие сегменты внеклеточных доменов рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 фактора роста эндотелия сосудов человека, слитых с постоянной областью (Fc) человеческого IgG1. Конберцепт (KH902) представляет собой слитый белок, который содержит внеклеточный домен 2 VEGFR-1 (Flt-1) и внеклеточный домен 3, 4 VEGFR-2 (KDR), слитый с Fc-сегментом человеческого IgG1. Несколько уловителей VEGF, содержащих KDR и FLT-1-Ig-подобные домены, в различных комбинациях, описаны в патенте США 8216575. Белки DARP (акроним для синтезированных белков с анкириновым повтором) являются генетически сконструированными миметическими белками антитела, которые, как правило, характеризуются высокой специфичностью и аффинностью при связывании с белками-мишениями. DARPin® MP0112 представляет собой ингибитор фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), и проходит клинические испытания для лечения влажной макулодистрофии и диабетического макулярного отека.

[0055] Согласно данному изобретению экспрессия VEGF может быть целенаправленной. Например, ингибитор VEGF, PTC299 действует на VEGF пост-транскрипционно, путем селективного связывания 5'- и 3'-нетранслируемых областей (UTR) VEGF информационной РНК (иРНК), тем самым предотвращая трансляцию VEGF. Пегаптаниб (Макуген) является РНК-аптамером, направленным против VEGF-165.

[0056] В патологический ангиогенез вовлечен фактор роста плаценты (PlGF). PlGF структурно связан с VEGF и является также лигандом для VEGFR-1. Следовательно, уловители VEGF, содержащие внеклеточный домен VEGFR1 (смотрите выше) пригодны для воздействия на PlGF. Антиангиогенные агенты дополнительно включают те, которые связываются с рецептором VEGFR-1/Flt-1. В некоторых вариантах реализации изобретения антиген-связывающие белки, которые связываются с внеклеточным доменом VEGFR-1, блокируют связывание одного или обеих его лигандов: VEGF и PlGF, и/или нейтрализируют VEGF-индукцию или PlGF-индукцию активацию VEGFR-1.

[0057] PDGF состоит из четырех полипептидных цепей, которые образуют гомодимеры PDGF-AA, BB, CC, DD, так же как и гетеродимер PDGF-AB. Рецепторы

PDGF (PDGFR) - α и - β опосредуют функции PDGF. В частности, PDGFR α связывается с PDGF-AA, -BB, -AB, и -CC, в то время как PDGFR β взаимодействует с -BB и -DD. Неограничивающие примеры PDGF-связывающих агентов включают антитела анти-PDGF и PDGF-уловители. Агенты, которые воздействуют на PDGF, включают FovistaTM (E10030, Ophthotech), пегилированный аптамер, действующий на PDGF-B, и AX102 (Sennino et al., 2007, Cancer Res. 75 (15): 7359-67), ДНК-олигонуклеотидный аптамер, который связывает PDGF-B.

[0058] Агенты, которые воздействуют на рецепторы PDGF включают рамурикумаб (IMC-3G3, антитело анти-PDGFR α человеческий IgG₁), креноланиб (CP-868596), селективный ингибитор PDGFR α ($IC_{50} = 0,9$ нМ) и PDGFR β ($IC_{50}=1,8$ нМ) и нилотиниб (Tasigna[®]), ингибитор PDGFR α и PDGFR β и других тирозинкиназ.

[0059] Ингибиторы ангиогенеза включают внутриклеточные агенты, которые блокируют сигнальную трансдукцию, опосредованную, например, VEGF, PDGF, лигандами рецепторов VEGF или PDGF, или комплимент. Внутриклеточные агенты, которые ингибируют ингибиторы ангиогенеза, включают следующие, но без ограничения. Сунитиниб (Сутент; SU11248) является панспецифичным низкомолекулярным ингибитором VEGFR1-VEGFR3, PDGFR α и PDGFR β , рецептора фактора стволовых клеток (cKIT), Flt-3 и рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R). Аксинитиб (AG013736; Иnlита) еще один низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, который ингибирует VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR и cKIT. Цедирапиб (AZD2171) является ингибитором VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR β и cKIT. Сорафениб (Нексавар) еще один низкомолекулярный ингибитор нескольких тирозинпротеинкиназ, в том числе VEGFR, PDGFR и Raf киназ. Пазопаниб (Вотриент; (GW786034) ингибирует VEGFR-1, -2 и -3, cKIT и PDGFR. Форетиниб (GSK1363089; XL880) ингибирует VEGFR2 и MET, подобно кабозантинибу (Кометрик; XL184). Понатиниб (Инклусиг; AP24534) ингибирует VEGFR, PDGFR и cKIT. Тивозаниб (AV-951) ингибирует VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 в пикомолярных концентрациях. CP-547632 является потенциальным ингибитором VEGFR-2 и киназ основного фактора роста фибробластов (FGF). E-3810 ((6- (7 - ((1-аминоциклогексил) метокси) -6-метоксихинолин-4-илокси) -N-метил-1-нафтамид) ингибирует VEGFR-1, -2, и -3 и FGFR- 1 и -2 киназы в наномолярных концентрациях. Бриваниб (BMS-582664) является ингибитором VEGFR-2, который также подавляет передачу сигналов рецептора FGF. CT-322 (Аднектин) представляет собой небольшой белок на основе

домена фибронектина человека, который связывается с VEGFR2 и ингибитирует активацию VEGFR2. Вандетаниб (Капрелас, Зактима; ZD6474) является ингибитором VEGFR2, EGFR, и RET тирозинкиназ. X-82 (Xcovery) является низкомолекулярным индолиноновым ингибитором передачи сигнала через рецепторы факторов роста VEGFR и PDGFR.

[0060] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-VEGFR-антитела по настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибиторами матриксных металлопротеиназ. Матриксные металлопротеазы (ММР), такие как ММР-14, ММР-16 и ММР-24, отщепляют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) и базальных мембран, тем самым позволяя раковым клеткам проникать и инфильтрировать нижележащий стромальный матрикс. Кроме того, некоторое количество рецепторов факторов роста, молекулы клеточной адгезии, хемокины, цитокины, апоптотические лиганды и ангиогенные факторы являются субстратами ММР. Таким образом, активность ММР может вызвать активацию факторов роста, подавление апоптоза опухолевых клеток, разрушение хемокиновых градиентов в результате иммунного ответа хозяина, или высвобождение ангиогенных факторов. ММР могут ускорять рост опухоли, способствуя высвобождению факторов пролиферации клеток, таких как инсулин-подобные факторы роста, которые связываются со специфическими связывающими белками (IGFBP) (Manes et al., 1997 J. Biol. Chem. 272: 25706-25712).

[0061] Повышенный уровень коллагеназы, в том числе ММР-2, обнаруживали при меланоме, раке толстой кишки, молочной железы, легких, простаты и мочевого пузыря. Как правило, эти повышенные уровни коррелируют с более высокой степенью дифференцировки опухоли и инвазивности. Уровни ММР-2 значительно возрастают в сыворотке пациентов с метастатическим раком легких. У пациентов с высоким уровнем ММР-2 снижается эффективность химиотерапии. Уровень ММР-14, которая расщепляет proММР-2 для освобождения активной ММР-2, повышается при многочисленных видах рака и может способствовать росту опухолей, опухолевой эмболии, а также подвижности, инвазивности и метастазированию рака (например, опухоли ЦНС (например, глиомы), рака головы и шеи, ротовой полости, гортани, хондросаркомы, рака молочной железы). Уровень ММР-16 и ММР-24 также повышается при многочисленных видах рака и может способствовать рост опухолей, инвазивности и метастазированию рака (например, рака молочной железы, гортани,

яичника, яичек, меланомы, опухолей головного мозга (например, астроцитомы, глиобластомы, глиомы).

[0062] В некоторых вариантах реализации изобретения анти-VEGFR-антитела по настоящему изобретению вводят в комбинации с антагонистами MMP-14, включая, но не ограничиваясь, антитела анти-MMP-14, описанные в патентах США 7745587 и 8106168. В одном варианте реализации изобретения антитело является человеческим моноклональным антителом DX-2400 (Dyax Corp). Комбинированное введение с таким антителом может быть применено для лечения рака человека, в том числе, но не ограничиваясь, рака шейки матки, желудка, легких, молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, злокачественных опухолей головного мозга и меланомы.

[0063] В другом варианте реализации изобретения антитело VEGFR2 по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или несколькими соответствующими адьювантами, такими как, например, цитокины (IL-10 и IL-13, например) или другие иммунные стимуляторы. Однако, следует иметь в виду, что введение терапевтически эффективным способом одного лишь антитела анти-KDR является достаточным для предотвращения, подавления или уменьшения прогрессирования опухоли.

[0064] Противовоспалительные средства и иммунодепрессанты включают стероидные препараты, такие как глюкокортикоиды (например, дексаметазон), FK-506 (такролимус), циклоспорин, финголимод, интерфероны, такие как IFN β или IFN γ , белок, связывающий фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), такой как инфликсимаб (Ремикейд), этанерцепт (Энбрел) или адалимумаб (Хумира) и миофеноловая кислота.

[0065] Некоторые варианты реализации изобретения включают введение антитела по настоящему изобретению и второго агента, а именно: доцетаксел при солидных опухолях, в том числе раке молочной железы и мочевого тракта, раке почки; паклитаксел (солидные опухоли, adenокарцинома желудка), FOLFRI (т.е. иринотекан, фолиновая кислота, 5 -фторурацил) при колоректальном раке, капецитабин (рак молочной железы), FOLFOX (т.е., оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил) (рак желудка, пищевода, гастроэзофагеальный рак), эрибулин (рак молочной железы), FOLFIRI (т.е., иринотекана, левофолинат, 5-фторурацил) (колоректальный рак), карбоплатин (НМРЛ), митоксантрон и преднизолон (рак простаты), OFF (оксалиплатин

фолиевой кислоты, 5-фторурацил) (колоректальный рак), иринотекан и цетуксимаб (колоректальный рак) и дакарбазин (злокачественная меланома).

[0066] Антитела и антиген-связывающие фрагменты по настоящему изобретению могут быть конъюгированы с агентом, например, цитотоксическим лекарственным средством, цитотоксическим ферментом или радиоизотопом. Этот способ включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, связывающего белка отдельно или в соединении с агентом (например, цитотоксическим лекарственным средством). Например, антитела VEGFR2 или их фрагменты могут быть использованы для доставки наночастиц, содержащих агенты, такие как токсины, в VEGFR2-ассоциированные клетки или ткани, например, опухоли.

[0067] Связывающие белки VEGFR2 могут быть использованы непосредственно *in vivo* для элиминации антиген-экспрессирующих клеток посредством естественной комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ) или антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Связывающие белки, описанные в настоящем документе, могут включать в себя комплемент-связывающий эффекторный домен, например, сегменты Fc из IgG1, -2, или -3 или соответствующие сегменты IgM, которые связывают комплемент.

[0068] Если антитело VEGFR-2 по настоящему изобретению вводят со вторым агентом, первый и второй агенты могут вводиться последовательно или одновременно. Каждый агент может быть введен в одной или нескольких дозах. Дозы могут вводиться по любой схеме, в том числе, без ограничения, два раза в день, ежедневно, еженедельно, раз в две недели, и раз в месяц.

[0069] Изобретение также включает дополнительное введение. Дополнительные введение означает, что второй агент вводят пациенту в дополнение к первому агенту, который уже применяется для лечения заболевания или симптома заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительное введение включает введение второго агента пациенту, для которого применение первого агента было неэффективным или недостаточно эффективным при лечении заболевания или симптома заболевания. В других вариантах реализации изобретения дополнительное введение включает введение второго агента пациенту, заболевание которого эффективно пролечено применением первого агента.

[0070] В одном варианте реализации настоящего изобретения, антитело или его антиген-связывающий фрагмент вводят путем инъекции, низкомолекулярное средство вводят перорально. В одном таком варианте реализации изобретения антитело вводят один раз в неделю или два раза в месяц, а низкомолекулярное средство вводят ежедневно.

[0071] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения, антитело или его антиген-связывающий фрагмент вводят путем инъекции, а ингибитор ROCK2 вводят перорально. В предпочтительном варианте реализации изобретения агенты вводят один раз в день. Согласно данному изобретению если субъекту для лечения глазных заболеваний вводят ингибитор ROCK или антитело VEGFR2, для редуцирования или предотвращения образования рубцов субъекту можно вводить антагонист TGF- β . Например, в одном из вариантов реализации изобретения если для лечения патологии органа зрения вводят ингибитор ROCK, паралельно применяют антагонист TGF- β . В другом варианте реализации изобретения если для лечения патологии органа зрения субъекту вводят антагонист VEGF, паралельно применяют антагонист TGF- β . В другом варианте реализации изобретения если для лечения патологии органа зрения вводят антагонист VEGF и ингибитор ROCK, паралельно применяют также антагонист TGF- β . При глазных заболеваниях, связанных с неоваскуляризацией, просачивание новых кровеносных сосудов влечет за собой образование рубцов (например, дископодобных). Изобретение включает введение антагониста TGF- β , а также антагониста VEGF и ингибитора ROCK2 субъекту для лечения неоваскуляризации при глазных заболеваниях.

[0072] Приемлемые антагонисты TGF- β включают, без ограничения, следующие: (i) антитела анти-TGF- β и их антигенсвязывающие фрагменты, такие как антитела пан-TGF- β GC-1008 (Genzyme), анти-TGF- β_1 антитела метелимумаб (CAT-192) (Cambridge Antibody Technology), и антиген-связывающие фрагменты этих антител, (ii) растворимые рецепторы TGF- β или их лиганд-связывающие фрагменты, такие как P144, синтетический пептид, охватывающий аминокислоты 730-743 из мембранныго проксимального лиганд-связывающего домена рецептора TGF- β III типа (Esparza-López et al., 2001, J. Biol. Chem. 276(18):14588-96), и рецептор TGF- β II типа – Fc (IgG₁) слияния (Smith, J. et al., 1999, Circulation Res. 84:1212-22), (iii) пептиды, которые связываются с рецепторами TGF- β и блокируют одну или несколько изоформ TGF- β , например, пептиды из 25 аминокислот TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 описанных

Huang et al., 1997, J. Biol. Chem. 272:27155-59, которые связываются с рецепторами TGF- β , и (iv) антисмыловые агенты, которые ингибируют синтез TGF- β , например, трабедерсен (Antisense Pharma GmbH), олигонуклеотид, который ингибирует синтез TGF- β 2. Дополнительные антагонисты описаны в WO2006/052568, WO 02/094833, WO 04/048382, WO 04/048381, WO 04/050659, WO 04/021989, WO 04/026871 и WO 04/026307.

[0073] В некоторых вариантах реализации изобретения дозу соединения или композиции вводят субъекту каждый день, через день, каждые два дня, каждый третий день, раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или раз в две недели. В других вариантах реализации изобретения две, три или четыре дозы соединения или композиции вводят субъекту каждый день, каждые два дня, каждый третий день, раз в неделю или раз в две недели. В некоторых вариантах реализации изобретения доза (дозы) соединения или композиции вводят в течение 2 дней, 3 дней, 5 дней, 7 дней, 14 дней или 21 дня. В некоторых вариантах реализации изобретения дозу соединения или композиции вводят в течение 1 месяца, 1,5 месяца, 2 месяцев, 2,5 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более.

[0074] Способы введения включают, но не ограничиваются, парентеральный, внутрикожный, интравитриальный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный, пероральный, сублингвальный, интраназальный, интрацеребральный, интравагинальный, трансдермальный, ректальный пути, через слизистые, путем ингаляции или местно, в частности, в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения определяется на усмотрение врача. В большинстве случаев введение приведет к поступлению соединения в кровоток. Для лечения глазных заболеваний предпочтительным является интравитриальное введение биологических агентов.

[0075] В конкретных вариантах реализации изобретения может быть желательным местное введение соединения. Это может быть достигнуто, например, но не ограничиваясь, местными инфузиями, местной аппликацией, путем инъекций, при помощи катетера или имплантата (пористого или непористого) или желатинового материала, включая мембранны, например сиалистические мембранны или волокна. В таких случаях введение может осуществляться селективно в местные ткани без существенного попадания соединения в кровоток.

[0076] Также может быть применено введение в легкие, например, путем использования ингалятора или небулайзера; в составе с аэрозольным агентом или через перфузии в фтороуглеводород или синтетический сурфактант легких. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формируется в виде свечей, с традиционными вяжущими средствами и наполнителями, такими как триглицериды.

[0077] В другом варианте реализации изобретения соединение поставляется в везикуле, в частности – липосоме (смотрите Langer, 1990, Science 249:1527 - 1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Bacterial infection, Lopez-Berestein and Fidler (eds.) Liss, New York, pp. 353 - 365 (1989); Lopez Berestein, ibid., pp. 317 - 327; смотрите большей частью там же).

[0078] В другом варианте реализации изобретения соединение поставляется в системе контролируемого высвобождения (смотрите, например, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115 - 138 (1984)). Примеры систем контролируемого высвобождения, которые могут использоваться, описаны в обзоре Langer, 1990, Science 249:1527 - 1533. В одном варианте реализации изобретения может быть использован насос (смотрите Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). В другом варианте реализации изобретения могут использоваться полимерные материалы (смотрите Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; Смотрите также Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105).

[0079] Описанные выше схемы введения предоставляются только в иллюстративных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие. Средний специалист в данной области техники легко поймет, что все дозы находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0080] Следует понимать, и ожидается, что изменения принципов изобретения, описанного в настоящем документе, могут быть сделаны специалистом в данной области техники, и предполагается, что такие модификации должны быть включены в объем настоящего изобретения.

[0081] В настоящей заявке упоминаются различные публикации. Эти публикации включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте для более полного описания состояния области техники, к которой относится настоящее изобретение. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, и их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Идентификация антител, которые связываются с доменами 2 и 3 VEGFR и блокируют связывание лиганда.

[0082] Два антитела, которые связываются с человеческим VEGFR2 и нейтрализуют его (таблица 1), были выделены из библиотек Fab фагового дисплея человека. Антитела блокируют связывание лиганда VEGFA с hVEGFR2 (Фигура 2). Антитела также связывают эндотелиальные клетки аорты свиньи (РАЕ), экспрессируя KDR, и ингибируют VEGFA-стимулированное фосфорилирование VEGFR2, AKT и MAPK. (Фигура 3). Таблица 1 иллюстрирует аминокислотные последовательности CDR и вариабельные домены антител. K_d s Mab 101 и Mab 102 составляют около 6.6 мМ и 1.7 нМ, соответственно.

[0083] Тяжелые цепи Mab 101 были переставлены с генами к лёгкой цепи (κ -библиотека) и генами λ лёгкой цепи (λ -библиотека). 20 уникальных вариантов λ лёгкой цепи были найдены путем пэннинга λ -библиотеки с VEGFR2 человека и VEGFR2 мыши. 22 уникальных вариантов κ лёгкой цепи были найдены путем пэннинга κ -библиотеки с VEGFR2 человека и VEGFR2 мыши. Таблица 2 иллюстрирует аминокислотные последовательности CDR и вариабельные домены легких цепей. Уровни K_d Mab 105, 106 и 107 увеличивались приблизительно в 10 раз (0,24 нМ, 0,22 нМ и 0,12 нМ соответственно) (табл. 3). Эти антитела и антитело Mab101, из которого их получают, связываются с доменами 2 и 3 VEGFR и структурами, содержащие эти домены.

Таблица 3 – Результаты связывания антител			
Антитело	k_a $10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	k_d 10^4s^{-1}	KD нМ
107	55,8	0,934	0,167
109	30,6	3,80	1,24
104	79,2	1,13	0,165
110	44,9	3,10	0,69
108	71,9	1,75	0,244
105	24,3	0,591	0,243

101	29,8	5,93	1,81
-----	------	------	------

[0084] Подобно родительскому антителу эти антитела связываются с VEGFR2, блокируют связывание VEGFA с VEGFR2 (Фигура 4) и подавляют VEGFA-стимулированное фосфорилирование VEGFR2, AKT и MAPK (Фигура 5).

[0085] Некоторые из антител, включая Mab, 138, 139, 140 и 146, также перекрестно реагируют с VEGFR2 мыши.

Антитело	hVEGFR2			mVEGFR2		
	ka $10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	kd 10^{-4}s^{-1}	KD нМ	ka $10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	kd 10^{-4}s^{-1}	KD нМ
138	19,7	1,42	0,72	23,4	5,90	2,55
139	14,6	1,75	1,20	13,0	3,17	2,44
106	35,6	0,512	0,144			

Mab 138, 139 и 140 ингибировали VEGFA-стимулированное фосфорилирование VEFGR2 и молекул нисходящей сигнальной трансдукции, включая MAPK.

Пример 2

Подавление роста опухоли *in vivo*

[0086] 6-8-недельные мыши NOD-SCID, подобранные по полу (самки), подвергались облучению 3,5 гр из источника гамма-лучей ^{137}Cs мощностью дозы около 0,9 гр/мин. Также мышами внутривенно инокулировали 2×10^7 HL60 клеток. Через три дня после инокуляции опухоли, группы мышей получали лечение с применением разных доз Mab 106 два раза в неделю с документированием времени выживания.

[0087] Все мыши, не получавшие лечения, погибли в течение около двух недель. Даже с высокой опухолевой нагрузкой время выживания мышей, пролеченных с применением Mab 106 в дозе 10 мг/кг, продолжалось до 28 дней.

Пример 3

Лечение рака толстой кишки у человека

Пациенты с диагностированным раком толстой кишки были разделены на группы и получали стандартный режим химиотерапии. Две группы пациентов получали 5 мг/кг/неделю за неделю или 15 мг/кг/неделю в течение 4 месяцев. Пациентам

контрольной группы был назначен только режим стандартной химиотерапии. Опухолевая масса периодически оценивалась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). По сравнению с контрольной группой, предполагается, что у пациентов, которые получили недельное лечение антителами, наблюдается значительное замедление роста опухоли или уменьшение ее размера, увеличение задержки прогрессирования или длительного выживания, по сравнению с пациентами, которые не получали лечения антителами.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Kadmon Corporation LLC

<120> Антитела VEGFR2

<130> 15487/472WO

<140> быть приписанным

<141> 2013-10-07

<150> 61/710,420

<151> 2012-10-05

<160> 196

<170> Версия патента 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr

1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 2

Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ala

1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 3

Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 115

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 4

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 5

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

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 6

Gln Asp Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 7

Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Ala Val
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 10

Gly Ser Ser Gly Gly Phe
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 11

Gly Leu Ala Ala Pro Arg Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 13

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

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 14

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 15

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

<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

Pro

<210> 17
<211> 13
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 17

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Pro Val Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 18

Ser Thr Asp Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 19

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 20
<211> 111
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 21

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 22

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 23

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 24

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 25

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

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 26

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 27

Gln Ala Trp Gly Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 28

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 29

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 30

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 31

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> из библиотеки Fab человека

<400> 33

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

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> из библиотеки Fab человека

<400> 34

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> из библиотеки Fab человека

<400> 35

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 37

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 38

Gln Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 39

Gln Ala Trp Asp Phe Ser Ser Ala Leu
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 41

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

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 42

Gln Ser Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 43

Gln Thr Trp Asp Thr Ser Ile Leu
1 5

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 44

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

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

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

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

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

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

85

90

95

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 45

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 46

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 47

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

<210> 48
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 49

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

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 50

Ala Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 51

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 52

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

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

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

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

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

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

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

Pro

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 53

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

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 54

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 55

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

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

Pro

<210> 57
<211> 13
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 57

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

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 58

Thr Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 59

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

<210> 60

<211> 113

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 60

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

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

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

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

Gly Leu Gln Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65

70

75

80

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

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln
100 105 110

Pro

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 61

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Glu Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 62

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 63

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

Pro

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 65

Thr Gly Ser Ser Asn Asp Ile Gly Ser Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 66

Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 67

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Ala Leu Leu
1 5

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

<210> 69
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 69

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

<210> 70

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 70

Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 71

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

<210> 73
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 73

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 74

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 75

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 77

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

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 78

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 79

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 80

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

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

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

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

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

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

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

<210> 81

<211> 14

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> из библиотеки Fab человека

<400> 81

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

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> из библиотеки Fab человека

<400> 82

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> из библиотеки Fab человека

<400> 83

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 84

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 85

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

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 86

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 87

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 88

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

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

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

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

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

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

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

<210> 89
<211> 14
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 89

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

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 90

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 91

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 92

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

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

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

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 93

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

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 94

Asp Val Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 95

Met Ser Tyr Thr Ile Thr Thr Leu Leu
1 5

<210> 96
<211> 112
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 96

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

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

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

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

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

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

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

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 97

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

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 98

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 99

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

<210> 101
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 101

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

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 102

Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 103

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 104

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

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

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

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

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

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

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

<210> 105
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 105

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

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 106

Gly Ala Ser Ser Arg Ser Thr
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 107

Gln Gln Phe Asp Thr Leu Pro Ile Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 108

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 109

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

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 110

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 111

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Thr Ile Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 112

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

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

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

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50

55

60

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

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

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

<210> 113

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 113

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

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 114

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 115

Gln Gln Phe Asp Asn Leu Pro Val Thr
1 5

<210> 116

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 116

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

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

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

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

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

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

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

<210> 117

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 117

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

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 118

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 119

Gln Gln Phe Asp Thr Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 120
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 120

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

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

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

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

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

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

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

<210> 121
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 121

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

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 122

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 123

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
1 5

<210> 124

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 124

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

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

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

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

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

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

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

<210> 125

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 125

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

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 126

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 127

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 128

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 128

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 129

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 130

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 131

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 132
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 132

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Ser

20

25

30

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

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

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

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

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

<210> 133

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 133

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

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 134

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 135

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 136

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 137

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

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 138

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 139

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 140

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 141

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 142

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 143

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

<210> 144
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 144

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

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

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

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

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

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

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

110

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 145

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

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 146

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 147

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

<210> 148
<211> 110
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 148

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

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

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

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

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

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

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

<210> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 149

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

<210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 150

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 151

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 152

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 152

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

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

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

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

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

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

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

<210> 153

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> from Библиотека антител человека

<400> 153

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

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 154

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 155

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser
1 5

<210> 156

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 156

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

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

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

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

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

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

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

<210> 157

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 157

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

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 158

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 159

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Leu Ser

1 5

<210> 160

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 160

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

1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Thr

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 161

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 161

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

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 162

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 163

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 164

<211> 109

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Библиотека антител человека

<400> 164

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

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

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

<210> 165
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 165

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

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 166

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 167

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 168
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 168

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

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

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

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

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

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

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

<210> 169

<211> 12

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> from Библиотека антител человека

<400> 169

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

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> from Библиотека антител человека

<400> 170

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> from Библиотека антител человека

<400> 171

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 172

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

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

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

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

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

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

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

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 173

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

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 174

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 175

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 176
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 176

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 177

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

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 178

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> Библиотека антител человека

<400> 179

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

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

<220>
<223> из библиотеки Fab человека

<400> 180

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

110

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 181

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

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

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 182

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 183

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 184
<211> 109
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> from Библиотека антител человека

<400> 184

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

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

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

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

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

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

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

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> Вариант

<222> (8)..(8)

<223> остаток- это V или I

<220>

<221> Вариант

<222> (10)..(10)

<223> остаток- это G или L

<400> 185

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

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (3)..(3)

<223> остаток - это Y или G

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (4)..(4)

<223> остаток - это R или S

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (8)..(8)

<223> остаток - это A или F

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

<223> остаток - это N или D

<400> 186

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

Gly

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (1)..(1)

<223> остаток - это S Q или T

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (3)..(3)

<223> остаток - это D E или Q

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (4)..(4)

<223> остаток - это K S N I или A

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (6)..(6)

<223> остаток - это G или R

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (7)..(7)

<223> остаток - это D S H E или N

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (8)..(8)

<223> остаток - это E Y Q R или N

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (9)..(9)

<223> остаток - это Y F или S

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

<223> остаток - это А или S

<400> 187

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

<210> 188

<211> 13

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (4)..(4)

<223> остаток - это S или T

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (7)..(7)

<223> остаток - это I или L

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (8)..(8)

<223> остаток - это E или G

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (9)..(9)

<223> остаток - это T S или N

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

<223> остаток - это N или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (11)..(11)

<223> остаток - это T P A или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (12)..(12)

<223> остаток - это V или L

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (13)..(13)

<223> остаток - это N I или Y

<400> 188

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

<210> 189

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

<220>
<223> консенсус

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (1)..(1)
<223> остаток - это А или Т

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (3)..(3)
<223> остаток - это S или Т

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> остаток - это Н S или Н

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (7)..(7)
<223> остаток - это I или V

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9)..(9)
<223> остаток - это S или А

<400> 189

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

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

<220>
<223> консенсус

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

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

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

<220>

<221> ВАРИАНТ
<222> (4)..(4)
<223> остаток - это Q K N или L

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> остаток - это R или L

<400> 190

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser
1 5

<210> 191
<211> 10
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> консенсус

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (2)..(2)
<223> остаток - это A или T

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (4)..(4)
<223> остаток - это D или G

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> остаток - это R или нет аминокислоты

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (6)..(6)
<223> остаток - это S F или N

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (7)..(7)
<223> остаток - это S T или N

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (8)..(8)
<223> остаток - это S T или P

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9)..(9)
<223> остаток - это A V L I или Y

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (10)..(10)
<223> остаток - это V или L

<400> 191

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

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (2)..(2)

<223> остаток - это V или L A S или T

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (6)..(6)

<223> остаток - это V или L N или

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (8)..(8)

<223> остаток - это V или L N I или G

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (9)..(9)

<223> остаток - это G или S

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

<223> остаток - это P W или V

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (11)..(11)

<223> остаток - это V или L

<400> 192

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

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> консенсус

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (7)..(7)

<223> остаток - это A или T

<400> 193

Met Tyr Ser Thr Ile Thr Xaa Leu Leu
1 5

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

<220>
<223> консенсус

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

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> остаток - это S R или N

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

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

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (8)..(8)
<223> остаток - это S или N

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

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (10)..(10)
<223> остаток - это G или неи аминокислоты
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (12)..(12)
<223> остаток - это L или F

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

<400> 194

Arg Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa
1 5 10

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

<220>
<223> консенсус

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

<400> 195

Gly Ala Ser Xaa Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> консенсус

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (3)..(3)
<223> остаток - это F или Y

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (4)..(4)
<223> остаток - это D G или Y

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> остаток - это S T или N

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (6)..(6)
<223> остаток - это S L или W

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (7)..(7)
<223> остаток - это P или нет аминокислоты
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (8)..(8)
<223> остаток - это P или T

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (9)..(9)

<223> остаток - это L I V P W или Y

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (10)..(10)

<223> остаток - это T или S

<400> 196

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его фрагмент, который связывается с человеческим VEGFR2, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи, которая имеет последовательности CDR-1H, CDR-2H и CDR-3H, и вариабельный домен легкой цепи, которая имеет последовательности CDR-1L, CDR-2L и CDR-3L при этом:

- (i) последовательность CDR-1H – GFTFSWYVMG,
- (ii) последовательность CDR-2H – SIYPSGGATNYADSVKG,
- (iii) последовательность CDR-3H – GNYFDY (SEQ ID NO:3) и
- (iv) последовательности CDR-1L, CDR-2L и CDR-3L выбраны из группы, состоящей из:

SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7;
 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 23;
 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 27;
 SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31;
 SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 35;
 SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39;
 SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 и SEQ ID NO: 43;
 SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47;
 SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 159; и
 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162 и SEQ ID NO: 163.

1. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 1, отличающаяся тем, что антитело содержит CDR-1L с последовательностью SEQ ID NO:5, CDR-2L с последовательностью SEQ ID NO:6 и CDR-3L с последовательностью SEQ ID NO:7.

2. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 1, отличающаяся тем, что антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:4 и последовательности, которая по меньшей мере на 95 % идентична SEQ ID NO:4.

3. Молекула нуклеиновой кислоты по п.1, отличающаяся тем, что антитело содержит вариабельный домен легкой цепи с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:8 и последовательности, которая по меньшей мере на 95 % идентична SEQ ID NO:8.

5. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его фрагмент, который связывается с человеческим VEGFR2, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи, которая имеет последовательности CDR-1H, CDR-2H и CDR-3H, и вариабельный домен легкой цепи, которая имеет последовательности CDR-1L, CDR-2L и CDR-3L при этом:

- (i) последовательность CDR-1H – GFTFSWYIML,
- (ii) последовательность CDR-2H – SIGSSGGFTDYADSVKG,
- (iii) последовательность CDR-3H – GLAAPRS и
- (iv) последовательности CDR-1L, CDR-2L и CDR-3L выбраны из группы, состоящей из:

SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 и SEQ ID NO: 7;
SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 и SEQ ID NO: 23;
SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 27;
SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31;
SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 35;
SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39;
SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 и SEQ ID NO: 43;
SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46 и SEQ ID NO: 47;
SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 158 и SEQ ID NO: 159; и
SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 162 и SEQ ID NO: 163.

6. Молекула нуклеиновой кислоты по п.5, отличающаяся тем, что антитело содержит CDR-1L с последовательностью SEQ ID NO: 13, CDR-2L с последовательностью SEQ ID NO:14 и CDR-3L с последовательностью SEQ ID NO:15.

7. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 5, отличающаяся тем, что антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи с последовательностью, выбранной из

группы, состоящей из SEQ ID NO:12 и последовательности, которая по меньшей мере на 95 % идентична SEQ ID NO:12.

8. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 5, отличающееся тем, что антитело содержит вариабельный домен легкой цепи с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:16 и последовательности, которая по меньшей мере на 95 % идентична SEQ ID NO:16.

9. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 1, отличающаяся тем, что антитело содержит CDR-1L с последовательностью SEQ ID NO:25, CDR-2L с последовательностью SEQ ID NO:26 и CDR-3L с последовательностью SEQ ID NO:27.

10. Молекула нуклеиновой кислоты по п.1, отличающаяся тем, что антитело содержит вариабельный домен легкой цепи с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:28 и последовательности, которая по меньшей мере на 95 % идентична SEQ ID NO:28.

11. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 1, отличающаяся тем, что антитело содержит CDR-1L с последовательностью SEQ ID NO:29, CDR-2L с последовательностью SEQ ID NO:30 и CDR-3L с последовательностью SEQ ID NO: 31.

12. Молекула нуклеиновой кислоты по п.1, отличающаяся тем, что антитело содержит вариабельный домен легкой цепи с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:32 и последовательности, которая по меньшей мере на 95 % идентична SEQ ID NO:32.

13. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп.1-12, отличающаяся тем, что антитело блокирует связывание VEGF с hVEGFR2.

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

1/11

Kabat		1	2	3	4
No. (нумерация по Kabat)		1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5	6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 A B
SEQ ID NO.					
4	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S	G F T F S W Y V M G - -			W V R Q A P G K
12	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S	G F T F S W Y I M L - -			W V R Q A P G K
Kabat		5	6	7	8
No. (нумерация по Kabat)		4 5 6 7 8 9	0 1 2 A B C 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5	6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 A B C
SEQ ID NO.					
4	G L E W V S	S I Y P - - S G G A T N Y A D S V K G	R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L		
12	G L E W V S	S I G S - - S G G F T D Y A D S V K G	R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L		
Kabat		9	1	0	1
No. (нумерация по Kabat)		3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4	5 6 7 8 9 0 A B C D E F G H I J K 1 2	3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3	0
SEQ ID NO.					
4	R A E D T A V Y Y C A R	G N Y F - - - - - - - - - - D Y	W G Q G T L V T V S S		
12	R A E D T A V Y Y C A R	G L A A P - - - - - - - - - - R S	W G R G T L V T V S S		

ФИГ. 1А

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

2/11

Kabat

No. (нумерация
по Kabat)

SEQ ID NO.

	1												2												3															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	A	B	C	D	E	F	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7							
8	Q	S	V	L	T	Q	D	P	A	-	V	S	V	A	L	G	Q	T	V	R	I	T	C	Q	G	D	S	L	R	S	Y	Y	A	S	W	Y	Q			
24	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	S	G	D	K	L	G	D	E	Y	A	S	W	Y	Q			
28	Q	Y	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	S	G	D	N	L	R	H	E	Y	S	S	W	Y	Q			
32	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	S	G	E	K	L	G	D	E	Y	A	S	W	Y	Q			
36	Q	S	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	S	I	T	C	S	G	E	K	L	G	D	E	Y	A	S	W	Y	Q			
40	Q	Y	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	T	I	T	C	T	G	D	K	L	G	D	Q	F	A	S	W	Y	Q			
44	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	H	T	A	T	I	T	C	S	G	Q	I	L	G	E	R	S	A	S	W	Y	Q			
48	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	V	S	P	G	Q	T	A	I	I	T	C	S	G	D	A	L	G	N	N	Y	A	S	W	Y	Q			
16	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	E	A	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	T	S	N	I	G	N	N	A	V	I	W	Y	Q	
20	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	S	N	I	G	T	Y	P	V	N	W	Y	Q		
52	Q	S	A	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	S	N	I	G	T	N	T	L	N	W	Y	Q		
56	Q	Y	E	L	T	Q	P	P	S	-	V	S	E	A	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	T	S	N	I	G	N	N	A	V	I	W	Y	Q	
60	Q	S	E	L	T	Q	P	P	S	-	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	S	N	I	G	N	N	A	V	I	W	Y	Q		
64	Q	S	V	L	T	Q	P	P	S	-	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I	S	C	S	G	S	S	N	I	G	S	N	T	V	N	W	Y	Q		
68	Q	S	E	L	T	Q	P	D	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	N	I	E	S	N	Y	V	Y	W	Y	Q		
72	Q	S	A	L	T	Q	P	D	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	N	I	G	S	Y	D	Y	V	W	Y	Q		
76	Q	S	A	L	T	Q	P	A	S	-	M	S	G	S	R	G	Q	S	I	T	I	S	C	A	G	T	S	S	D	I	G	S	Y	D	Y	V	W	Y	K	
80	Q	S	V	L	T	Q	P	D	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	H	D	V	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
84	Q	S	V	L	T	Q	P	A	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	H	D	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
88	Q	S	V	L	T	Q	P	Y	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	H	D	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
92	Q	S	A	L	T	Q	P	D	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	H	D	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K
96	Q	S	E	L	T	Q	P	D	S	-	V	S	G	S	P	G	Q	S	I	T	I	S	C	T	G	S	S	H	D	I	G	A	Y	D	Y	V	S	W	Y	K

Фиг. 1B1

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

3/11

Kabat No. (нумерация по Kabat)	4	5	6	7	8
SEQ ID NO:	8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6	7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0
8	Q K P G Q S P L V V I Y	Q D T N R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S E T Q A		
24	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D N K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A		
28	Q R P G Q S P V L V I Y	Q D S K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A		
32	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D N K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A		
36	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D N K R P S	G I P E R F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A		
40	H K P G Q S P I L L I Y	Q N D K R P S	G I P D R F S G S D S G N T A T L T I S G T Q A		
44	Q R P G Q A P V L V L Y	Q S S Q R P S	G I P E R F S G S I S G N T A T L T I S G A Q S		
48	Q K P G Q S P V L V I Y	Q D T K R P S	G I P E R F S G S S S G N T A T L T I S E T Q T		
16	Q L P G K A P K L L I Y	Y D D L L P S	G V S D R F S G S K S G T S G S L A I S G L Q S		
20	Q L P G A A P K L L I Y	S T D Q R P S	G V P D R F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A		
52	Q L P G T A P K L L I Y	A N N Q R P S	G V P D R F S G S R S G T S A S L A I S G L Q S		
56	Q L P G K A P K L L I Y	Y D D L L P S	G V S D R F S G S K S G T S G S L A I S G L Q S		
60	Q L P G T A P K L L I Y	T N S Q R P S	G V P D R F S G L Q S G T S A S L A I S G L Q S		
64	Q L P G T A P K L L I Y	T N N Q R P S	G V P D R F S G S K S G T S A S L A I S G L R S		
68	Q H P G R A P K F I L Y	D V N N R P S	G V A D R F S G F K S G N T A S L T I S G L Q P		
72	Y H P G K A P K F I L Y	D V N N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		
76	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		
80	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		
84	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		
88	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		
92	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		
96	H L P G N A P K F I L Y	D V Y N R P S	G V S D R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q P		

ФИГ. 1В2

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

4/11

Kabat No. (нумерация по Kabat)		9																1																												
SEQ ID NO:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	C	D	E	F	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	A	7	8	9												
8	M D E A D Y Y C	Q A W D S N T																																												
24	M D E A D Y Y C	Q A W D S S T																																												
28	L D E A D Y Y C	Q A W G S S T																																												
32	M D E A D Y Y C	Q A W D S S T																																												
36	M D E A D Y Y C	Q A W D S S T																																												
40	M D E A H Y Y C	Q A W D F S S																																												
44	I D E A D Y Y C	Q T W D T S																																												
48	M D E A D Y Y C	Q T W D R N T P																																												
16	E D E A D Y Y C	A S W D D N L N G																																												
20	M D E A D Y Y C	Q A W D S S T																																												
52	D D E A D Y Y C	A T W D D S L I G																																												
56	E D E A D Y Y C	A S W D D N L N G																																												
60	E D E A D Y Y C	A A W D D S L N G																																												
64	E D E A D Y Y C	A S W D D S L S G																																												
68	D D E A D Y F C	M S Y T I T A																																												
72	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												
76	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												
80	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												
84	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												
88	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												
92	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												
96	D D E A D Y F C	M S Y T I T T																																												

Фиг. 1В3

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

5/11

SEQ ID NO:	1												2												3														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7		
100	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
104	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	V	L	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	R	I	S	S	N	Y	L	M	W	Y	Q	
108	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	I	I	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q
112	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	I	R	S	S	G	Y	L	S	W	F	Q
116	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	G	W	Y	Q	
120	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
124	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
128	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	W	Y	L	A	W	Y	Q	
132	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	N	V	G	S	S	Y	L	A	W	Y	Q	
136	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	W	Y	Q		
140	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	W	Y	Q		
144	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	W	Y	Q		
148	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	W	Y	Q		
152	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	G	E	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	F	G	W	Y	Q
156	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
160	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	D	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	Y	L	A	W	Y	Q	
164	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	L	N	N	N	Y	L	A	W	Y	Q	
168	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
172	D	I	Q	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
176	D	I	Q	M	T	Q	S	P	G	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
180	D	I	Q	M	T	Q	S	P	D	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	
184	D	I	Q	M	T	Q	S	P	D	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	H	S	V	S	S	D	Y	L	A	W	Y	Q	

ФИГ. 1C1

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

6/11

Kabat

No. (нумерация
по Kabat)

	4	5	6	7	8
SEQ ID NO:	8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	0 1 2 3 4 5 6	7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	8
100	Q K P G Q A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
104	Q K P G Q A P R L L M Y	G A S I R A T	G I P D R F S G S E S G T D F T L T I S R V E P		
108	Q R P G Q A P R L L I Y	G A S S R S T	G T P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P		
112	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S T R A T	G T P A R F S G S G S G T D F T L T I D R L E S		
116	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S S R A T	G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P		
120	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S S R A T	G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P		
124	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S S R A T	G I P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
128	Q K P G Q A P R L L M Y	G A S N R A T	G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P		
132	Q K P G Q A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
136	Q K P G Q A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
140	Q K P G R A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
144	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S S R A T	G I P D R F S G S G S G T D Y T L T I N R L E P		
148	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S T R A T	G I P P R F S G S G S G T E F T L T I S S V Q S		
152	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S S R A T	G I P D R F S G S G S G T D F T L T I S R L E P		
156	Q K P G Q A P R L L I Y	G A S S R A T	G I P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
160	Q K P G Q A P R V L I Y	G A S T R A T	G I P D R F T G S G S G T D F T L T I S R L E P		
164	Q K P G Q A P R L L M Y	G A S T R A T	G I P A R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q S		
168	Q K P G R A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
172	Q K P G R A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
176	Q K P G R A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
180	Q K P G R A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		
184	Q K P G R A P R L L M Y	G A S S R A T	G F P D R F S G S G S G T D F S L T I S R L E P		

ФИГ. 1C2

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

7/1

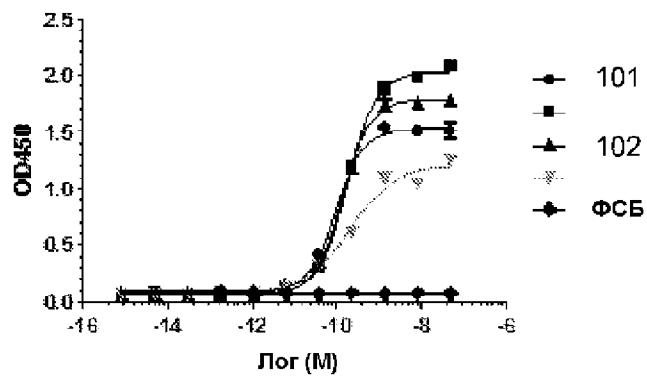
SEQ ID NO:	Kabat No. (нумерация по Kabat)	9 0 1 2 3 4 5 A B C D E F 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8																
		1	0															
100	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
104	E D F A V Y Y C	Q Q Y Y S S P	L T	F G G G T K V E M K R														
108	E D F A I Y Y C	Q Q F D T L P	I T	F G Q G T R L D I K R														
112	E D F A V Y F C	Q Q Y G S S T	I T	F G Q G T R L E I K R														
116	E D F A V Y Y C	Q Q F D N L P	V T	F G G G T K V E M K R														
120	E D F A V Y Y C	Q Q F D T S P	L T	I G G G T R V D I K R														
124	E D S A V Y Y C	Q Q F D S S P	L S	F G G G T K V E I K R														
128	E D S A V Y Y C	Q Q F D S S P	L T	I G G G T K V E I K R														
132	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
136	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
140	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
144	E D F A V Y Y C	Q Q F G S S P P	Y T	F G Q G T K L E I K R														
148	E D F A I Y Y C	Q Q F D N W P P	W T	F G Q G T K V E I K R														
152	E D S A V Y Y C	Q Q F D S S P	L T	F G G G T K V E I K R														
156	E D S A V Y Y C	Q Q F D S S P	L S	F G G G T K V E I K R														
160	E D S A V Y Y C	Q Q F D S S P	L S	F G G G T K V E I K R														
164	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
168	E D F A M Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
172	E D F A M Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
176	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
180	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T K V E I K R														
184	E D F A V Y Y C	Q Q F D S S P	P T	F G G G T R I D I K R														

ФИГ. 1С3

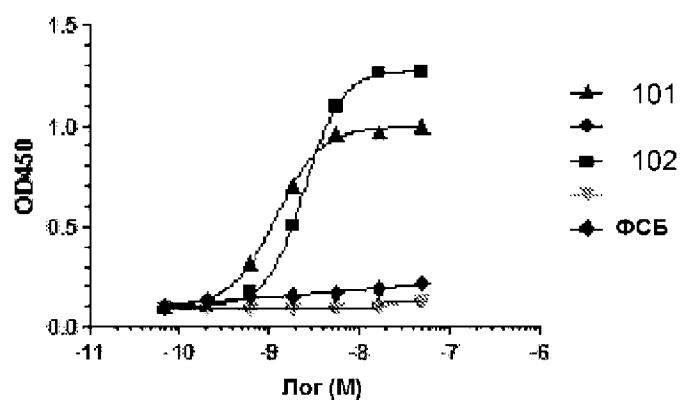
Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

8/11

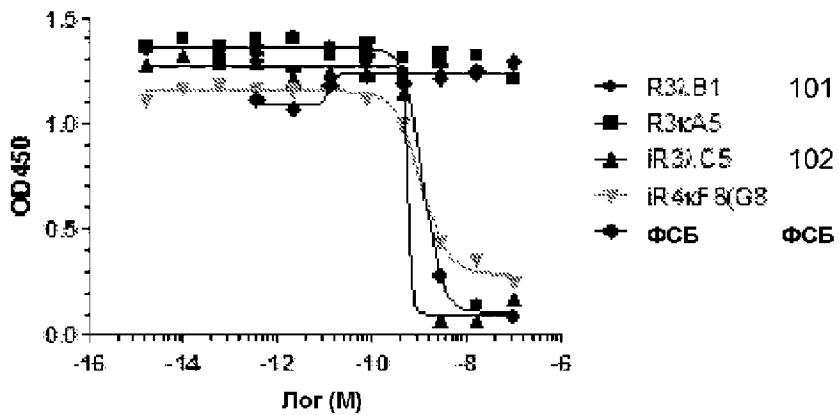
Связывание с hVEGFR2



Связывание с D2-3_Fc VEGFR2



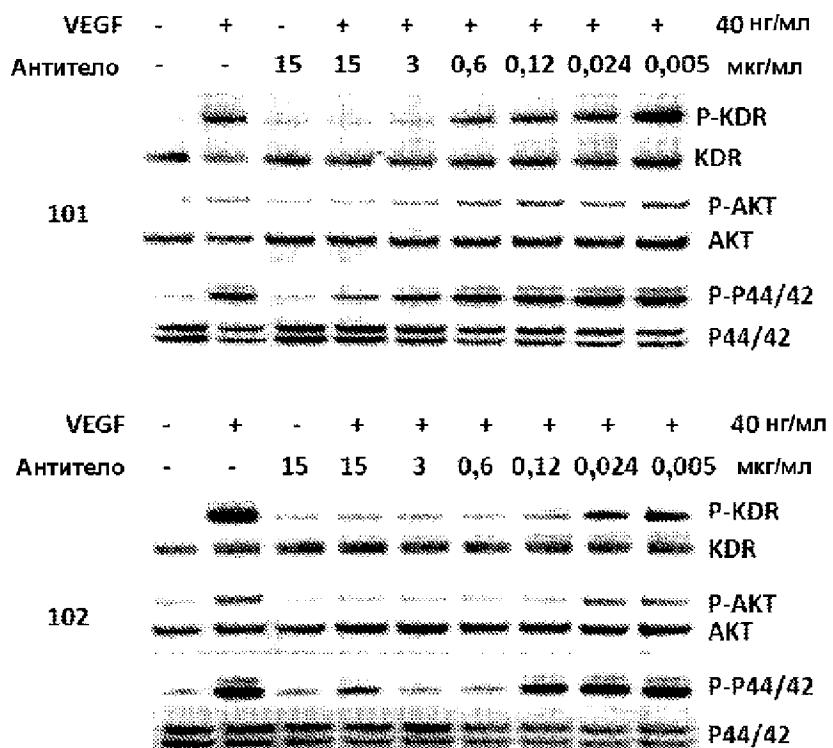
Блокирование: VEGF165 с VEGFR2



Фиг. 2

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

9/11

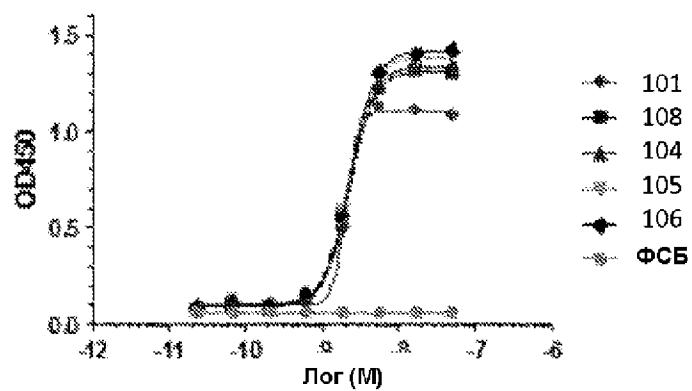


Фиг. 3

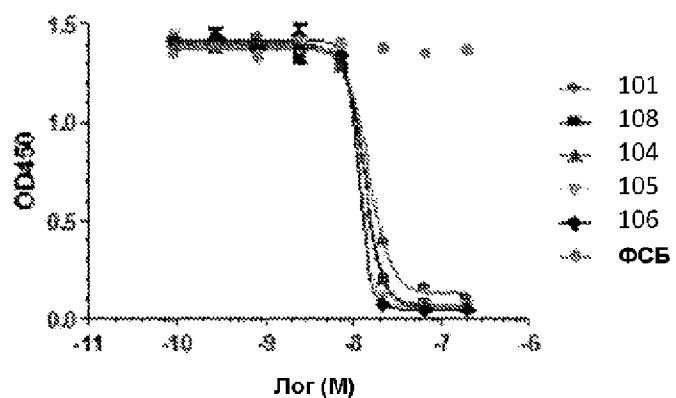
Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела

10/11

Связывание с hVEGFR2 (1)

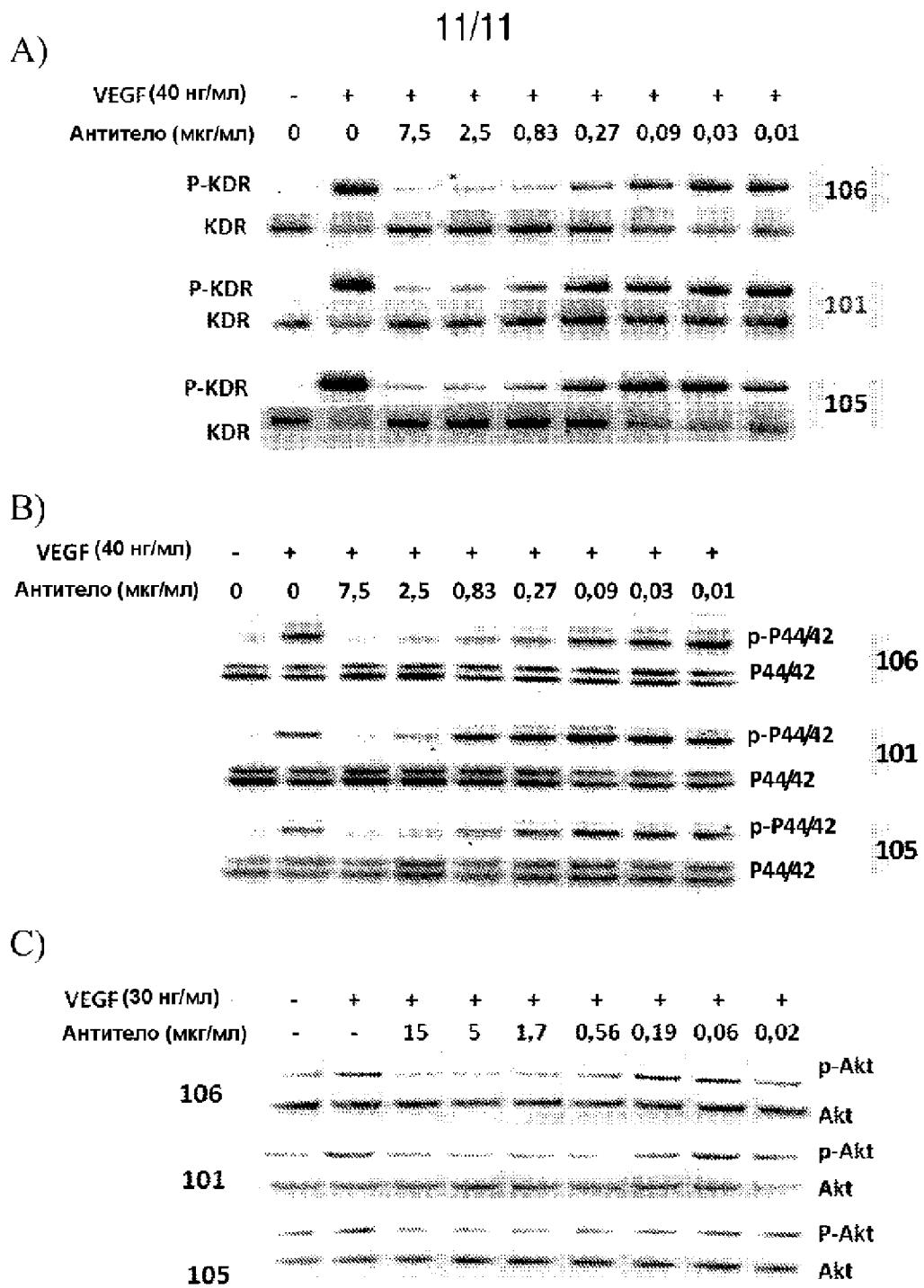


Блокирование: VEGF165 с VEGFR2 (1)



Фиг. 4

Человеческие анти-vegfr-2/kdr-антитела



Фиг. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US13/63754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 39/395; C07K 16/00; A61P 35/00 (2014.01)

USPC - 530/387.1; 424/130.1; 514/13.3

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 39/395, 39/00; C07K 16/00, 16/28; A61P 35/00, 35/02, 35/04 (2014.01)

USPC: 424/130.1, 133.1, 134.1, 141.1, 142.1, 143.1; 530/350, 380, 386, 3871, 387.3, 387.7, 388.1, 388.2, 388.22; 514/13.3

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google; Google Scholar; ProQuest; ScienceDirect; 'Kinase Insert domain receptor,' 'vascular endothelial growth factor receptor-2,' 'VEGFR2,' 'VEGFR-2,' 'CD309,' 'CD-309,' 'FLK1,' 'FLK-1,' 'anti-VEGFR,' antibody, receptor, antagonist, inhibitor, 'EGFR,' 'FLT1,' 'VEGFR1,' 'ROCK2'

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	WO 2012/004631 A2 (ERDAG, B et al.) January 12, 2012; abstract; page 1, lines 4-8; page 6, line 33 to page 7, line 2; page 14, line 19 to page 15, line 10; page 24, line 31 to page 25, line 10; page 34; Claim 7	1, 2, 17/1, 17/2, 18/1, 18/2, 19/1, 19/2, 20/1, 20/2, 21/20/1, 21/20/2, 22/20/1, 22/20/2, 23/20/1, 23/20/2, 24/20/1, 24/20/2 6, 7, 17/6, 17/7, 18/6, 18/7, 19/6, 19/7, 20/6, 20/7, 21/20/6, 21/20/7, 22/20/6, 22/20/7, 23/20/6, 23/20/7, 24/20/6, 24/20/7
Y	US 7329737 B2 (SEXTON, DJ et al.) February 12, 2008; column 2, lines 1-59; column 3, lines 14-20; column 90, lines 57-65; column 100, lines 32-40; column 94, lines 4-11; column 96, lines 22-31	1, 2, 17/1, 17/2, 18/1, 18/2, 19/1, 19/2, 20/1, 20/2, 21/20/1, 21/20/2, 22/20/1, 22/20/2, 23/20/1, 23/20/2, 24/20/1, 24/20/2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 03 March 2014 (03.03.2014)	Date of mailing of the international search report 13 MAR 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/63754

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	US 7790862 B2 (LEWIS, KE et al.) September 7, 2010; column 8, lines 31-43; column 14, lines 51-67 to column 15, lines 1-12; column 31, lines 1-67 to column 32, lines 1-67; Table 2	1, 2, 17/1, 17/2, 18/1, 18/2, 19/1, 19/2, 20/1, 20/2, 21/20/1, 21/20/2, 22/20/1, 22/20/2, 23/20/1, 23/20/2, 24/20/1, 24/20/2 ---- 6, 17/6, 18/6, 19/6, 20/6, 21/20/6, 22/20/6, 23/20/6, 24/20/6
Y	US 8128932 B2 (TONG, J et al.) March 6, 2012; abstract; column 2, lines 38-50; column 3, lines 58-61	18/1, 18/2
Y	US 7910098 B2 (FUH, G et al.) March 22, 2011; abstract; column 3, lines 6-7; column 22, lines 42-62; column 66, lines 63-67; column 67, lines 1-4; column 70, lines 31-43; column 71, lines 31-59	19/1, 19/2, 20/1, 20/2, 21/20/1, 21/20/2, 22/20/1 22/20/2, 23/20/1, 23/20/2, 24/20/1, 24/20/2
Y	US 2012/0213841 A1 (PEYMAN, GA) August 23, 2012; paragraphs [0029]-[0031]	23/20/1, 23/20/2
Y --- A	US 8114968 B2 (DEVY, L et al.) February 14, 2012; column 46, line 65-column 47, line 25; column 71, line 66-column 72, line 36	24/20/1, 24/20/2 ---- 6, 17/6, 18/6, 19/6, 20/6, 21/20/6, 22/20/6, 23/20/6, 24/20/6
Y	US 2012/0202793 A1 (SWEETNAM, P et al.) August 9, 2012; figure 10; paragraph [1106]	23/20/1, 23/20/2
A	WO 2010/045315 A1 (COHEN, EH) April 22, 2010; page 4, lines 4-9; page 124, lines 12-15	7, 17/7, 18/7, 19/7, 20/7, 21/20/7, 22/20/7, 23/20/7, 24/20/7
A	WO 2004/023973 A2 (SCHMIDT, JP et al.) March 25, 2004; page 107, lines 19-28; page 111, lines 21-32	7, 17/7, 18/7, 19/7, 20/7, 21/20/7, 22/20/7, 23/20/7, 24/20/7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application NO.

PCT/US13/63754

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

-***Please See Supplemental Page-***.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Groups I+: Claims 1, 2, 6, 7, 17-24 (in-part), SEQ ID NOs: 3, 4, 8, 185, 186, 187, 190, 191

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/63754

-***-Continuation of Box No. III : Observations Where Unity Of Invention Is Lacking:

Groups I+: Claims 1-24 and SEQ ID NOs: 3 (isolated antibody CDR-3H amino acid sequence), 4 (antibody heavy chain variable domain amino acid sequence), 8 (antibody light chain variable domain amino acid sequence), 185 (isolated antibody CDR-1H amino acid sequence), 186 (isolated antibody CDR-2H amino acid sequence), 187 (antibody CDR-1L amino acid sequence), 190 (antibody CDR-2L amino acid sequence), 191 (antibody CDR-3L amino acid sequence) are directed toward an isolated antibody or fragment thereof that binds to human VEGFR2, comprising a heavy chain variable domain, which comprises CDR-1H, CDR-2H, and CDR-3H sequence, wherein: (i) the CDR-1H sequence is GFTFSWYX1MX2 (SEQ ID NO:185), wherein X1 is V or I, X2 is G or L, (ii) the CDR-2H sequence is SIX1X2SGGX3TX4YADSVKG (SEQ ID NO:186), wherein X1 is Y or G, X2 is P or S, X3 is A or F, X4 is N or D, and (iii) the CDR-3H sequence is GNYFDY (SEQ ID NO:3) or GLAAPRS (SEQ ID NO:11).

The isolated antibody or fragment thereof that binds to human VEGFR2 comprising a heavy chain variable domain which comprises a CDR-1H, CDR-2H and CDR-3H, and a CDR-1L, a CDR-2L and a CDR-3L, wherein the CDR-1H sequence is GFTFSWYVMG (residues 26-35 of SEQ ID NO: 4), the CDR-2H sequence is SIYPSSGGATNYADSVKG (residues 50-66 of SEQ ID NO: 4), and the CDR-3H sequence is GNYFDY (SEQ ID NO: 3)(e.g. the full heavy chain variable sequence is SEQ ID NO: 4); the CDR-1L is SGDKLGDEYAS (residues 23-33 of SEQ ID NO: 24), the CDR-2L sequence is QDDQRPS and the CDR-3L sequence is QAQWDRSSSAV, a method of neutralizing activation of VEGFR2 comprising contacting a cell with an effective amount of an antibody, a method of inhibiting angiogenesis comprising administering an effective amount of an antibody, and a method of reducing tumor growth comprising administering an effective amount of an antibody will be searched to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 3 (isolated antibody CDR-3H amino acid sequence), 4 (antibody heavy chain variable domain amino acid sequence), 8 (antibody light chain variable domain amino acid sequence), 185 (isolated antibody CDR-1H amino acid sequence), 186 (isolated antibody CDR-2H amino acid sequence), 187 (antibody CDR-1L amino acid sequence), 190 (antibody CDR-2L amino acid sequence), 191 (antibody CDR-3L amino acid sequence). It is believed that Claims 1, 2, 6, 7, 10, 11 and 17-24 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 3 (isolated antibody CDR-3H amino acid sequence), 4 (antibody heavy chain variable domain amino acid sequence), 8 (antibody light chain variable domain amino acid sequence), 185 (isolated antibody CDR-1H amino acid sequence), 186 (isolated antibody CDR-2H amino acid sequence), 187 (antibody CDR-1L amino acid sequence), 190 (antibody CDR-2L amino acid sequence), 191 (antibody CDR-3L amino acid sequence). Applicants must indicate, if applicable, the claims which encompass this first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. Additional SEQ ID NOs can be searched upon the payment of additional fees. An Exemplary Election would be: SEQ ID NOs: 194 (antibody CDR-1L amino acid sequence), 195 (antibody CDR-2L amino acid sequence), 196 (antibody CDR-3L amino acid sequence).

Groups I+ share the technical features including an isolated antibody or fragment thereof that binds to human VEGFR2, having a heavy chain variable domain which comprises a CDR-1H, a CDR-2H and a CDR-3H and a CDR-1L and a CDR-2L and a CDR-3L; a method of neutralizing activation of VEGFR2 comprising contacting a cell with an effective amount of an antibody, a method of inhibiting angiogenesis comprising administering an effective amount of an antibody, and a method of reducing tumor growth comprising administering an effective amount of an antibody.

However, these shared technical features are previously disclosed by EP 2,389,953 A1 (WAKSAL). Waksal discloses an isolated human or humanized (human or humanized; paragraphs [0025], [0026]) antibody or fragment thereof (an isolated antibody; paragraph [0023]) that binds to human VEGFR2 (that binds to VEGFR2; paragraph [0016]), having a heavy chain variable domain which comprises a CDR-1H, a CDR-2H and a CDR-3H (having a heavy chain variable domain which comprises a CDR-1H, a CDR-2H and a CDR-3H; paragraph [0025]) and a CDR-1L and a CDR-2L and a CDR-3L (a CDR-1L and a CDR-2L and a CDR-3L; paragraph [0025]); a method of neutralizing activation (neutralizing activation; paragraph [0028]) of VEGFR2 (of VEGFR2; paragraph [0033]) comprising contacting a cell with an effective amount of an antibody (employing antibodies as an antagonist (contacting a cell with an effective amount of an antibody); paragraph [0028]), a method of inhibiting angiogenesis (method of inhibiting angiogenesis; paragraphs [0045], [0058]) comprising administering an effective amount (comprising administering an effective amount of an antibody; paragraphs [0063], [0064]) of an antibody (of an antibody; paragraph [0028]), and a method of reducing tumor growth (a method of reducing tumor growth; paragraph [0070]) comprising administering an effective amount of an antibody (comprising administering an effective amount; paragraph [0070]) of an antibody (of an antibody; paragraph [0028]).

Waksal does not disclose wherein the VEGFR2 is human VEGFR2. However, since Waksal does disclose the use of human or humanized antibodies, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time the invention, to have established binding of the antibodies, as previously disclosed by Waksal, to human VEGFR2, without undue experimentation or testing, for the treatment of a human by inhibiting angiogenesis and tumor growth, as previously disclosed by Waksal.

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Waksal reference, unity of invention is lacking.