(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992825 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.15

(22) Дата подачи заявки
2018.06.01

(51) Int. Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ АНТИТЕЛ

(31) **62/513,960; 62/515,452; 62/538,563; 62/547,051; 62/582,756; 62/618,005**

(32) **2017.06.01; 2017.06.05; 2017.07.28; 2017.08.17; 2017.11.07; 2018.01.16**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2018/000696**

(87) **WO 2018/220446 2018.12.06**

(71) Заявитель:
КОМПЬЮДЖЕН ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Лян Спенсер, Леун Лин, Вилан Сара, Коттури Майа, Махленкин Артур, Офир Эран, Альтебер Зоя, Азулай Мейр, Логронио Катрин, Кумар Сандип, Десай Радика, Чан Кристофер (IL)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Данное изобретение относится к трехкомпонентной комбинированной терапии с применением антител анти-TIGIT, антител анти-PVRIG и ингибиторов контрольных точек, включая антитела анти-PD-1 или анти-PD-L1.

Константная область IgG1 человека
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)

Константная область IgG1 D265A человека
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV$\boxed{A}$VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2)

Константная область IgG1 N297A человека
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY$\boxed{A}$STYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3)

Константная область IgG2 человека
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD
KTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)

Константная область IgG3 человека
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVD
KRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 5)

Константная область IgG4 человека (дикий тип)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 6)

Константная область IgG4 человека (мутант шарнира S241P)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK
RVESKYGPPCP$\boxed{P}$CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 7)

Легкая цепь каппа человека
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 8)

Легкая цепь лямбда человека
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 9)

201992825 A1

201992825 A1

ТРЁХКОМПОНЕНТНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ АНТИТЕЛ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет в соответствии с 35 USC §119 по заявке на патент США №№ 62/513960, поданной 1 июня 2017 года, 62/515452, поданной 5 июня 2017 года, 62/538563, поданной 28 июля 2017 года, 62/547051, поданной 17 августа 2017 года, 62/582756, поданной 7 ноября 2017 года, и 62/618005, поданной 16 января 2018 года, все из которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

I. Уровень техники

TIGIT представляет собой коингибирующий рецептор, который в высокой степени экспрессируется на эффекторных и регуляторных (Treg) CD4+ T-клетках, эффекторных CD8+ T-клетках и NK-клетках. Было продемонстрировано, что TIGIT ослабляет иммунный ответ посредством (1) прямого сигналинга, (2) индукции сигналинга лигандов и (3) конкуренции с нарушением сигналинга костимуляторным рецептором CD226 (также известным как DNAM-1). Сигналинг TIGIT был наиболее хорошо изучен в NK-клетках, где было продемонстрировано, что взаимодействие с его родственным лигандом, рецептором полиовируса (PVR, также известным как CD155) напрямую подавляет цитотоксичность NK-клеток посредством его цитоплазматического домена ITIM. Было продемонстрировано, что нокаут гена TIGIT или блокада взаимодействия TIGIT/PVR антителами усиливают уничтожение NK-клеток in vitro, а также обостряют аутоиммунные заболевания in vivo. Помимо прямого воздействия на T- и NK-клетки, TIGIT может индуцировать PVR-опосредованный сигналинг в дендритных или опухолевых клетках, приводя к увеличению продукции противовоспалительных цитокинов, таких как IL10. В T-клетках TIGIT также может ингибировать ответы лимфоцитов, нарушая гомодимеризацию костимуляторного рецептора CD226 и конкурируя с ним за связывание с PVR.

TIGIT в высокой степени экспрессируется на лимфоцитах, включая инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL) и Treg, которые проникают в различные типы опухолей. PVR также широко экспрессируется в опухолях, наталкивая на предположение, что сигнальная осьTIGIT-PVR может быть доминирующим механизмом ускользания от иммунного ответа при раке. Примечательно, что экспрессия TIGIT тесно коррелирует с экспрессией другого важного коингибирующего рецептора, PD1. TIGIT и

PD1 совместно экспрессируются на TIL многочисленных опухолей человека и мыши. В отличие от TIGIT и CTLA4, ингибирование PD1 ответами Т-клеток не включает конкуренцию за связывание лиганда с костимуляторным рецептором.

Иммунная контрольная точка, содержащая домен иммуноглобулина, связанный с рецептором полиовируса (PVRIG, также известный как CD112R), представляет собой новый ингибиторующий рецептор в семействе рецепторов TIGIT. PVRIG с высокой аффинностью связывается со своим родственным лигандом, связанным с рецептором полиовируса белком 2 (PVRL2, также известным как CD112 или нектин-2), чтобы доставлять ингибирующий сигнал через свой мотив ITIM в Т- и NK-клетках. Аффинность TIGIT к PVR и PVRIG к PVRL2 является выше, чем аффинность CD226 к PVR или PVRL2, наталкивая на предположение, что TIGIT и PVRIG могут превзойти PVR и PVRL2 из CD226, обеспечивая косвенный механизм, с помощью которого TIGIT и PVRIG могут снижать функцию лимфоцитов. Таким образом, два рецептора с одного и того же семейства, TIGIT и PVRIG, доставляют ингибирующие сигналы для ослабления ответов Т- и NK-клеток.

Соответственно, TIGIT и PVRIG представляют интерес для комбинаций трёхкомпонентной терапии с ингибиторами контрольной точки, включая антитела анти-PD-1.

II. Краткое изложение сущности изобретения

В данном изобретении предлагаются способы и композиции, содержащие комбинации антител TIGIT, как описано в данном документе и которые представлены в формуле изобретения, с антителами PVRIG и ингибиторами контрольной точки, включая антитела анти-PD-1. В данном изобретении также предлагаются нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные антитела, и их композиции.

В данном изобретении предлагается способ лечения рака у указанного пациента, включающий: а) получения биоптата от указанного пациента, содержащего опухолевые клетки; б) измерение количества PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток в указанном биоптате; с) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% по сравнению с окрашиванием тех же опухолевых клеток соответствующим антителом изотипического контроля, для применяемых антител, введение трехкомпонетного комбинированного препарата, содержащего антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1; а также d) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток составляет менее 1% по сравнению с окрашиванием тех же опухолевых клеток соответствующим антителом изотипического контроля, для применяемых антител, введение двухкомпонетного комбинированного препарата, содержащего антитело анти-TIGIT и антитело анти-PVRIG.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: пембролизумаба, цемиплимаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитела вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитела вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака области головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, рак уротелия, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ЛХ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза Т-клеток (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС). В некоторых вариантах осуществления указанного способа рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС). В некоторых вариантах осуществления указанного способа рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, а также рака с высоким уровнем MSI.

В данном изобретении также предлагается способ лечения рака у указанного пациента, включающий введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: пембролизумаба, цемиплимаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа трехкомпонентная комбинированная терапия включает введение антитела анти- PD-1 в комбинации с двухкомпонентной комбинированной терапией, выбранной из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4

(S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитела вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа антитела вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления указанного способа рак для трехкомпонентной комбинированной терапии выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака области головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, рак уротелия, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ЛХ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза Т-клеток (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС). В некоторых вариантах осуществления указанного способа рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В данном изобретении также предлагается набор фармацевтических доз, содержащий: a) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-TIGIT; и b) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-PVRIG.

В данном изобретении также предлагается набор фармацевтических доз, содержащий: a) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-TIGIT; и b) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-PVRIG; и c) контейнер, содержащий антитело анти-PD-1.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагаются способы, включающие: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок TIGIT; ii) белок PVRIG; iii) белок PVR; iv) белок PD-1; v) белок PD-L1; vi) PVRL2; и vi) соответствующий изотипический контроль для антител в i) -vi); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из TIGIT, PVRIG, PVR, PD-1, PVRL2 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; причем, если процент положительных клеток составляет > 1% либо для TIGIT, либо для PVR, а также либо для PVRIG, либо для PVRL2, а также либо для PD-1, либо для PD-L1, переход к этапу е); и е) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагаются способы, включающие: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок TIGIT; ii) белок PVR; iii) белок PD-1; iv) белок PD-L1; и v) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-iv); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из TIGIT, PVR, PD-1 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет ≥ 1% для всех 4 рецепторов, е) введение антител к TIGIT и PD-1 указанному пациенту.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагаются способы, включающие: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; ii) белок PVRL2; iii) белок PD-1; iv) белок PD-L1; и v) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-iv); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG, PVRL2, PD-1 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет ≥ 1% для всех 4 рецепторов, е) введение антител к PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагаются способы, включающие: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; ii) белок PVRL2; iii) белок TIGIT; iv) белок PVR; и v) соответствующий изотипический контроль для антител в i)- iv); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG, PVRL2, TIGIT и PVR, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет ≥ 1% для всех 4 рецепторов, e) введение антител к PVRIG и TIGIT указанному пациенту.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагаются способы, включающие: a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; ii) белок TIGIT; iii) белок PVRL2; iv) белок PD-1; v) белок PD-L1; и vi) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-v); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG, TIGIT, PVRL2, PD-1 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет ≥ 1% для всех 5 рецепторов, e) введение антител к PVRIG, TIGIT и PD-1 указанному пациенту.

В дополнительном аспекте данного изобретения предлагаются способы, включающие: a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; ii) белок PVRL2; iii) белок TIGIT; iv) белок PVR; v) PD-1; и vi) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-v); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG, PVRL2, TIGIT и PVR, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет ≥ 1% для всех 4 рецепторов, e) введение антител к PVRIG, TIGIT и PD-1 указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ лечения рака у пациента, включающий: а) получения биоптата от указанного пациента, содержащего опухолевые клетки; б) измерение количества PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток в указанном биоптате; c) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% по сравнению с окрашиванием тех же опухолевых клеток соответствующим антителом изотипического контроля, для применяемых антител, введение трехкомпонетного комбинированного препарата, содержащего антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1; а также d) если указанное количество PD-

L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток составляет менее 1% по сравнению с окрашиванием тех же опухолевых клеток соответствующим антителом изотипического контроля, для применяемых антител, введение двухкомпонетного комбинированного препарата, содержащего антитело анти-TIGIT и антитело анти-PVRIG.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: пембролизумаба, цемиплимаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4

(S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака области головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, рак уротелия, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ЛХ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза Т-клеток (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ лечения рака у пациента, включающий введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из пембролизумаба, цемиплимаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения трехкомпонентная комбинированная терапия включает введение антитела анти-PD-1 в комбинации с двухкомпонентной комбинированной терапией, выбранной из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления указанного способа трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538 .1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака области головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, рак уротелия, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ЛХ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза Т-клеток (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается набор фармацевтических доз, содержащий: a) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-TIGIT; и b) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-PVRIG.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается набор фармацевтических доз, содержащий: a) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-TIGIT; b) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-PVRIG; и c) контейнер, содержащий антитело анти-PD-1.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ, включающий: a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок TIGIT; ii) белок PVRIG; iii) белок PVR; iv) белок PD-1; v) белок PD-L1; и vi) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-v); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из TIGIT, PVRIG, PVR, PD-1 и PD-L1 - определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для всех 5 рецепторов, e) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к TIGIT представляет собой CPA.9.086.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-1 выбирают из пембролизумаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ, включающий: a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; ii) белок TIGIT; iii) белок PVRL2; iv) белок PD-1; v) белок PD-L1; и vi) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-v); c) проведение проточной цитометрии/сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG, TIGIT, PVRL2, PD-1 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для всех 5 рецепторов, e) введение антител к PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-L1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-L1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 62.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-1 выбирают из пембролизумаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к TIGIT представляет собой CPA.9.086.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ, включающий: a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; ii) белок PD-1; iii) белок PVRL2; iv) белок TIGIT; v) белок PVR; и vi) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-v); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG, PVRL2, TIGIT и PVR, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для всех 5 рецепторов, e) введение антител к PVRIG и TIGIT указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-L1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-L1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 62.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к TIGIT представляет собой CPA9.086.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-1 выбирают из пембролизумаба и ниволумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ лечения рака у пациента, включающий: a) получения биоптата от указанного пациента, содержащего опухолевые клетки; b) измерение количества PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток в указанном биоптате; c) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает

1% по сравнению с окрашиванием тех же опухолевых клеток соответствующим антителом изотипического контроля, для применяемых антител, введение трехкомпонетного комбинированного препарата, содержащего антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-L1; а также d) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток составляет менее 1% по сравнению с окрашиванием тех же опухолевых клеток соответствующим антителом изотипического контроля, для применяемых антител, введение двухкомпонетного комбинированного препарата, содержащего антитело анти-TIGIT и антитело анти-PVRIG.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-L1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 62.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

58. Способ по любому из пп. 52-57, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-L1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака области головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, рак уротелия, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ЛХ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза Т-клеток (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается способ лечения рака у пациента, включающий введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-L1 представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения трехкомпонентная комбинированная терапия включает введение антитела анти-PD-L1 в комбинации с двухкомпонентной комбинированной терапией, выбранной из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P);

CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят одновременно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака области головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, рак уротелия, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточная и базально-клеточная карцинома), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ЛХ), острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза Т-клеток (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

III. Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1А-1В продемонстрированы аминокислотные последовательности константных доменов IgG1 (с некоторыми пригодными аминокислотными заменами), IgG2, IgG3, IgG4, IgG4 человека с шарнирным вариантом, который находит конкретное применение в данном изобретении, и константных доменов легких цепей каппа и лямбда.

На Фиг. 2 продемонстрирована последовательность белков TIGIT, PVRIG и PD-1 человека и яванского макака (обозначаемого cyno)

На Фиг. 3А-3SSSS продемонстрированы последовательности четырех антител анти-TIGIT, которые блокируют взаимодействие TIGIT и PVR, CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P), а также эталонных антител, BM26 и BM29, и многочисленных других антител анти-TIGIT.

На Фиг. 4А-4С продемонстрированы результаты FACS FACS K_D антител анти-TIGIT (CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P), а также эталонных антител, BM26 и BM29, связывающихся с TIGIT-сверхэкспрессирующими клетками Expi293 HEK человека (А), яванского макака (В) и мыши (С).

На Фиг. 5А-5F продемонстрированы последовательности двух антител анти-PVRIG, CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P). Другие антитела к PVRIG представлены на Фиг. 63.

На Фиг. 6 продемонстрировано связывание CHA.7.518.1.H4 (S241P) с PVRIG с помощью проточной цитометрии. (А) Связывание с PVRIG-сверхэкспрессирующими клетками HEK293. CHA.7.518.1.H4 (S241P) связывает PVRIG-сверхэкспрессирующие клетки HEK293 человека и яванского макака, но не PVRIG-сверхэкспрессирующие клетки HEK293 мыши или родительские клетки HEK293. (В) Связывание CHA.7.518.1.H4 (S241P) с клетками Jurkat. Специфическое связывание наблюдается для CHA.7.518.1.H4 (S241P), но не для нерелевантного антитела изотипического контроля. Константа диссоциации (K_D) относительно связывания CHA.7.518.1.H4 (S241P) с мишенями, экспрессированными на клетках, приведена в таблице.

На Фиг. 7А-7F продемонстрированы последовательности двух антител анти-PD-1.

На Фиг. 8 продемонстрирована экспрессия PVRIG, TIGIT, PD1 на CMVpp65-реактивных Т-клетках, как описано в экспериментах по Примеру 1. (A) Стратегия гейтирования для обнаружения CMV-CTL, окрашенных тетрамером. Продемонстрирована иерархия гейтирования и тетрамер-положительные клетки у трех доноров. Лимфоциты гейтировали в квадранте FS/SS (вверху слева) с последующим отбором синглетов и последующим удалением CD14-CD19-CD56- клеток, и последующим удалением CD3+ CD8+ положительных клеток. В CD3+ CD8+ положительной популяции, у отдельных доноров определяли процент клеток, связывающих каждый тетрамер. Продемонстрированы результаты окрашивания с применением тетрамера HLA-A*02:01 CMV. (B) Продемонстрирована экспрессия PVRIG, TIGIT и PD-1 на CMVpp65-реактивных Т-клетках, полученных от 3 доноров.

На Фиг. 9 продемонстрирована кинетика экспрессии PVRIG, TIGIT и PD-1 на CCD8 + CMV+ Т-клетках, как описано в экспериментах по Примеру 1. (A) Продемонстрирован процент pp65-тетрамер положительных CD8 Т-клеток после 0, 72, 144, 216 и 288 часов стимуляции IL-2, IL-7 и CMV pp65 пептидамом. (B) TIGIT, (C) CHA.7.518.1.H4 (S241P), (D) экспрессия PD-1 на CMVpp65-реактивных CD8 Т-клетках в различные моменты времени после стимуляции. (n = 3).

На Фиг. 10 продемонстрирована экспрессия PVRL2, PVR, PDL1 и HLA-A2 на клетках Colo205 и Panc.04.05, оцененная с помощью проточной цитометрии, как описано в экспериментах по Примеру 1. Число в верхнем правом углу обозначает процентное содержание лиганда (PVRL2, PVR, PDL1) или HLA-A2, экспрессированного на линиях опухолевых клеток, по сравнению с антителом изотипического контроля.

На Фиг. 11A-11D продемонстрирован эффект блокады ингибирующего рецептора на CMVpp65-реактивные CD8 Т -клетки в совместной культуре с линиями раковых клеток, как описано в экспериментах по Примеру 1. CMVpp65-реактивные Т -клетки для 2 доноров (донор 4 и донор 156) совместно культивировали с 0,03 мкг/мл клеток Panc.04.05 или Colo205, нагруженных CMVpp65-пептидом, в течение 24 часов в присутствии 10 мкг/мл CHA.7.518.1.H4(S241P), анти-TIGIT, анти-PD-1, или изотипического контроля, либо отдельно, либо в комбинации. (A) CHA.7.518.1.H4 (S241P), антитела анти-TIGIT или анти-PD1, протестированные отдельно, в двухкомпонентной комбинации или в трехкомпонентной комбинации. (B) CHA.7.518.1.H4(S241P) и антитела анти-TIGIT, протестированные отдельно или в комбинации. (C) CHA.7.518.1.H4 (S241P) и антитела анти-PD1, протестированные отдельно или в комбинации. (D) Антитела анти-TIGIT и анти-PD1, протестированные отдельно или в комбинации. Кондиционированные среды анализировали на секрецию цитокинов. Гистограммы демонстрируют среднее значение + стандартное отклонение для IFN-γ, где каждая точка представляет собой технический повтор. Данные являются репрезентативными для n > 2 экспериментов.

На Фиг. 12 продемонстрирована экспрессия PVRIG на клетках из рассеченных опухолей, как описано в экспериментах по Примеру 2. (А) Образцы группировали на основе типа опухоли, как определено в гистопатологическом заключении. Для каждого образца продемонстрирована экспрессия PVRIG на CD4+ Т-клетках, CD8+ Т-клетках, CD4-CD8- Т-клетках и на NK-клетках. Каждая точка в столбце представляет отдельный образец. Значение MFIr в образце выше 1 означает обнаружение экспрессии PVRIG. Медиана изображена срединной линией, а верхний и нижний квартили - серым пространством над и под срединной линией. (В) Во всех исследованных опухолевых образцах продемонстрирована экспрессия PVRIG на CD4+ Т-клетках, CD8+ Т-клетках, CD4-CD8- Т-клетках и на NK-клетках. Медиана изображена срединной линией, а верхний и нижний квартили - светло-серым и темно-серым пространством над и под срединной линией. «Усы» изображают 1,5-кратный межквартильный размах. (С) Для 4 подгрупп клеток, выделенных из опухоли легких и почек, продемонстрированы репрезентативные гистограммы FACS для PVRIG (синий) по сравнению с изотипическим контролем (красный).

На Фиг. 13 продемонстрирован корреляционный анализ экспрессии PD1, TIGIT и PVRIG на CD4+ и CD8+ Т- клетках из рассеченных опухолей эндометрия, как описано в экспериментах по Примеру 2. Для каждого образца эндометрия рассчитывали MFIr для PVRIG, PD1 и TIGIT на CD4 и CD8 Т-клетках. Проводили корреляционный анализ Спирмена и получали значения r2 и p.

На Фиг. 14 продемонстрирован коэкспрессионный анализ экспрессии PD1, TIGIT и PVRIG на CD8+ Т - клетках из рассеченного образца рака легких и почки, как описано в экспериментах по Примеру 2.

На Фиг. 15 продемонстрировано сравнение экспрессии PVRIG на Т- клетках из рассеченных опухолей с соответствующими НСТ (нормальными соседними тканями), как описано в экспериментах по Примеру 2. (А) Соответствующие опухолевые и нормальные соседние ткани из опухолей толстой кишки/желудка/прямой кишки, эндометрия/матки, почек, легких и яичников оценивали на экспрессию PVRIG на CD4 и CD8 Т-клетках. Каждая линия представляет соответствующего донора. Парный t-критерий Стьюдента применяли для всех образцов, сравнивая экспрессию PVRIG на CD4 и CD8 Т-клетках в НСТ и в опухоли. (В) Изменение кратности PVRIG (в НСТ по сравнению с опухолью) нанесено на график в зависимости от кратного изменения PD1 для CD4 и CD8 Т-клеток. Проводили корреляционный анализ Спирмена, и получали значение r и значение p.

На Фиг. 16 продемонстрирована экспрессия PVRL2 на иммунных и неиммунных подмножествах клеток из всех образцов рассеченных опухолей, как описано в экспериментах по Примеру 2. Продемонстрирована экспрессия PVRL2 в различных подмножествах клеток, полученных из опухолей. Значения MFIr выше 1 означают обнаружение экспрессии PVRL2. Медиана изображена срединной линией, а верхний и нижний квартили - светло-серым и темно-серым пространством над и под срединной линией. «Усы» изображают 1,5-кратный межквартильный размах.

На Фиг. 17 продемонстрирована экспрессия PVRL на неиммунных подмножествах клеток из рассеченных опухолей, как описано в экспериментах по Примеру 2. Образцы группировали на основе типа опухоли, как определено в гистопатологическом заключении. Для каждого образца продемонстрирована экспрессия PVRL2 на CD45- неиммунных клетках. Каждая точка представляет отдельный образец. Медиана изображена срединной линией, а верхний и нижний квартили - серым пространством над и под срединной линией.

На Фиг. 18 продемонстрирована экспрессия PVRL2 на подмножествах миелоидных клеток из рассеченных опухолей, как описано в экспериментах по Примеру 2. Образцы группировали на основе типа опухоли, как определено в гистопатологическом заключении. Для каждого образца продемонстрирована экспрессия PVRL2 на миелоидных клетках, которые включают популяции моноцитов, mDC и pDC. Каждая точка представляет отдельный образец. Медиана изображена срединной линией, а верхний и нижний квартили - серым пространством над и под срединной линией.

На Фиг. 19 продемонстрировано сравнение экспрессии PVRL2 на моноцитах и CD45- опухолевых клетках из рассеченных опухолей и соответствующих НСТ, как описано в экспериментах по Примеру 2. (A) Соответствующие опухолевые и нормальные соседние ткани из опухолей толстой кишки/желудка/прямой кишки, эндометрия/матки, почек, легких и яичников оценивали на экспрессию PVRL2 на CD45-клетках и на моноцитах. Каждая линия представляет соответствующего донора. Парный t-критерий Стьюдента применяли для всех образцов, сравнивая экспрессию PVRL2 на CD45-клетках и на клетках моноцитов в НСТ и в опухоли. (B) Изменение кратности PVRL2 (в НСТ по сравнению с опухолью) нанесено на график в зависимости от кратного изменения PD-L1 для CD45-клеток и для моноцитов. Проводили корреляционный анализ Спирмена, и получали значение r и значение p.

На Фиг. 20 продемонстрирована совместная экспрессия PVRIG на Т- клетках с

PVRL2 на моноцитах и CD45- клетках в опухолевых тканях, как описано в экспериментах по Примеру 2. На графике отображена экспрессия PVRIG на CD8 T-клетках и PVRL2 на моноцитах или CD45-клетках из того же образца. Опухоли группировали по типах, при этом каждая точка представляет отдельную опухоль. Эталонные линии проведены при значении MFIr, составляющему 2.

На Фиг. 21A-21B продемонстрирована экспрессия PVRL2 и PD-L1 при раке толстой кишки, кожи и молочной железы, как описано в экспериментах по Примеру 3.

На Фиг. 22 продемонстрирована экспрессия PVRL2 в PD-L1-отрицательных и PD-L1-положительных опухолях, как описано в экспериментах по Примеру 3. На основании окрашивания PD-L1 опухоли были классифицированы как PD-L1-отрицательные (окрашивания PD-L1 не наблюдалось в обоих дубликатных ядрах для каждой опухоли), либо PD-L1-положительные (положительное окрашивание наблюдалось в обоих дубликатных ядрах для каждой опухоли. A) Экспрессия PVRL2, проанализированная и продемонстрированная для каждого типа рака. B) Для PD-L1-отрицательных опухолей, продемонстрировано количество образцов, экспрессирующих PVRL2 (частично PVRL2-положительные или большее/общее количество образцов) для каждого типа рака.

На Фиг. 23 продемонстрирована экспрессия PVRL2 и PD-L1 на инвазивной поверхности опухоли, как описано в экспериментах по Примеру 3. A. В этом образце опухоли, PVRL2 экспрессировался как на иммунных клетках, так и на опухолевых клетках инвазивной поверхности опухоли, как показано синими и красными линиями. B) В этом образце опухоли, PD-L1 экспрессировался в иммунном компартменте.

На Фиг. 24 продемонстрированы противоопухолевые ответы на воздействие моно-, двух- и трехкомпонентными комбинациями антител на модели опухоли CT26, как описано в экспериментах по Примеру 4. Группам из 10-15 мышей Balb/c подкожно вводили 5×10^5 клеток CT26. Мыши получали назначенную комбинацию антител 2 раза в неделю в течение 3 недель, начиная со дня 7 после инокуляции. A) Объемы опухолей всех анализируемых групп измеряли 2 раза в неделю, включая группу положительного контроля (антитела анти-PDL-1 + анти-CTLA-4). Показатели TGI и p для группы трехкомпонентной комбинированной терапии по сравнению с указанными группами приведены в таблице. B) Относительный показатель выживания в определенных группах. C) Спайдер-диаграммы демонстрируют индивидуальный ответ в группах воздействия, тогда как PR указывает на частично ответивших на воздействие с размером опухоли, не превышающим 1000 мм^3. Фиг. 25 изображает профили экспрессии для PVRIG и PVRL2, а также PD-L1 в различных опухолях человека, как описано в экспериментах по Примерам 2 и 3.

На Фиг. 26 продемонстрированы данные in vivo, касающиеся применения антитела анти-PVRIG у TIGIT-/- мышей или комбинации антител анти-PVRIG и анти-PD-1 у мышей Balb/c дикого типа для снижения темпов роста сингенной опухоли, как описано в экспериментах по Примеру 4.

Фиг. 27 PVRIG в наивысшей степени экспрессируется в подмножествах цитотоксических лимфоцитов из образца рака человека. A) Продемонстрирована экспрессия PVRIG на подмножествах лейкоцитов из МКПК от 5-8 здоровых доноров. Экспрессия PVRIG определяется как отношение MFI PVRIG относительно MFI изотипического контроля. B) Продемонстрирована экспрессия PVRIG, TIGIT, CD96 и PD-1 на Treg периферической крови по сравнению с подмножествами CD8 T-клеток из МКПК от 5 здоровых доноров. C) CMV pp65-специфичные T-клетки от 3 здоровых доноров размножали in vitro с применением пептида pp65 (495-503), IL-2 и IL-7 в течение периода до 7 дней. Продемонстрирована экспрессия TIGIT (синий) и PVRIG (черный) на тетрамер-положительных клетках HLA-A2/pp65 (495 - 503). D) Продемонстрированы T-клетки человека, культивированные с аллогенными DC, и экспрессия TIGIT и PVRIG на $CD4^+$ T-клетках в день 0, 1, 2 и 7 после активации. E) Репрезентативные графики FACS, демонстрирующие экспрессию PVRIG (синий) по сравнению с изотипическим контролем (красный) на TIL (CD4 T-клетки, CD8 T-клетки и NK-клетки) из репрезентативного рака легкого и почки. F) Продемонстрирована совместная экспрессия PVRIG, TIGIT и PD-1 на CD4 и CD8 TIL из образца рака легкого. G) Продемонстрирована экспрессия PVRIG на $CD8^+$ и $CD4^+$ TIL из рассеченных раковых опухолей человека различных типов. Каждая точка представляет отдельную опухоль от отдельного пациента. H) Относительную экспрессию CD8 TIL оценивали по сравнению с Treg TIL для PVRIG, TIGIT и PD-1 из опухолей эндометрия, почек и легких. Для каждой опухоли кратность экспрессии на CD8 TIL нормализовали к кратности экспрессии на Treg TIL и наносили на график. Для A, B, C, G и H, среднее значение $\pm$ СОС продемонстрировано с помощью планок погрешностей.

Фиг. 28A - Фиг. 28F. Экспрессия PVRL2 повышается в микроокружении опухоли. A) Экспрессию PVRL2 оценивали с помощью ИГХ на клетках опухолей легкого, яичника/эндометрия, молочной железы, толстой кишки и почек. Для каждой опухоли, 2 независимых наблюдателя оценивали 2 ядра. Репрезентативное окрашивание для каждого дескриптора продемонстрировано на фигуре B) Репрезентативная меланомная опухоль, демонстрирующая экспрессию PVRL2 на опухолевых клетках, а также в иммунных клетках в строме. C) Экспрессию PVRL2 из рассеченных опухолей исследовали с помощью FACS на подмножествах $CD45^-$, $CD14^+$ и $CD14^-CD33^{выс}$ mDC клеток. Для каждого типа рака приведено среднее значение ± СОС. D) Продемонстрированы репрезентативные графики FACS для экспрессии PVRL2 (синий) по сравнению с IgG (красный) для рака легкого. E) Для образцов опухолей, в которых мы смогли оценить экспрессию как PVRIG, так и PVRL2, экспрессия PVRIG на T-клетках CD8 нанесена на график в сравнении с экспрессией PVRL2 на $CD14^+$ TAM для каждой опухоли. Каждая точка представляет отдельный образец опухоли. Красная линия представляет 2-кратную экспрессию PVRIG или PVRL2 по сравнению с IgG.

Фиг. 29. Отчётливая регуляция PVRL2 и PD-L1 на опухолевых клетках. A) Экспрессию PD-L1 и PVRL2 оценивали с помощью ИГХ, на серийных срезах. Продемонстрирована экспрессия PVRL2 на PD-L1-отрицательных (слева) и PD-L1-положительных (опухолях). Опухоли определяли как PD-L1-отрицательные при отсутствии окрашивания на дубликатных ядрах для данной опухоли. PD-L1-положительное окрашивание определяли как по меньшей мере частичное положительное окрашивание на обоих дубликатных ядрах для данной опухоли. Количество PVRL2-положительных опухолей из PD-L1-положительных и PD-L1-отрицательных опухолей приведено в таблице (положительные/всего). B, C) Репрезентативная экспрессия $PVRL2^+PD\text{-}L1^-$ опухоли эндометрия (B) и $PVRL2^+PD\text{-}L1^-$ опухоли легкого (C). D) Незрелые BM-DC культивировали с указанными стимулами и оценивали экспрессию PVR, PVRL2, PD-L1 с помощью FACS на день 2 культивирования. Для каждого способа воздействия, экспрессию нормализовали к среде только контрольного воздействия. E) Продемонстрирована экспрессия PVR, PVRL2 и PD-L1 на клетках HT-29, обработанных только IFN-γ или средой. PD-L1 или PVRL2 показаны синим цветом, а окрашивание изотипического контроля IgG показано красным.

Фиг. 30. CHA.7.518.1.H4 (S241P) представляет собой антитело с высокой аффинностью, которое усиливает активацию T-клеток. A) Продемонстрировано связывание CHA.7.518.1.H4 (S241P) или изотипического контроля IgG с родительскими клетками HEK293 PVRIG или HEK293 с помощью FACS. Значения KD FACS приведены для связывания CHA.7.518.1.H4 (S241P) с клетками HEK293 hPVRIG, HEK293 cPVRIG и клетками Jurkat. B) CHA.7.518.1.H4 (S241P) нарушает связывание PVRL2 Fc с клетками HEK293, эктопически экспрессирующими PVRIG. Приведено Среднее значение ± Ст Откл для значений трех повторов. C) CHA.7.518.1.H4 (S241P) блокирует связывание PVRIG Fc с клетками HEK293, которые эндогенно экспрессируют PVRL2. D) CD4 T-клетки человека совместно культивировали с клетками aAPC CHO, экспрессирующими связанное с клеточной поверхностью антитело анти-CD3 и hPVRL2, в присутствии 10 мкг/мл антитела анти-PVRIG и антител изотипического контроля IgG человека.

Продемонстровано влияние анти-PVRIG Ab на пролиферацию CD4 Т-клеток, выделенных от 11 различных доноров. Планки погрешностей демонстрируют среднее значение ± СОС. E) gp100-специфические линии Т-клеток (TIL-209, TIL-463) совместно культивировали с клетками CHO, сконструированными для экспрессии HLA-A2 и PVRL2, вместе с 10 мкг/мл анти-PVRIG или антителом изотипического контроля IgG. Продукцию IFN-γ и TNF-α анализировали в момент времени 24 часа от начала совместного культивирования. Приведено Среднее значение ± Ст Откл для значений трех повторов. Процентное изменение IFN-γ и TNF-α для каждого способа воздействия относительно изотипического контроля обозначено числом над каждой планкой. F) Продемонстрирована экспрессия PVR, PVRL2 и PD-L1 (красный) относительно IgG (синий) на клетках MEL624, Colo205 и Panc.05.04. Для Т-клеток продемонстрирована экспрессия PVRIG, TIGIT и PD-1 (красный) относительно IgG (синий) на TIL-209 и TIL-463 gp100-специфичных Т-клетках и на CMVpp65-специфических Т-клетках. Для размножения CMVpp65-реактивных Т-клеток, МКПК культивировали с пептидом pp65 (495-503), IL-2 и IL-7 в течение 10 дней. Экспрессия PVRIG, TIGIT, PD-1 продемонстрирована на HLA-A2/pp65-тетрамер-положительных клетках. G) gp100-специфичные Т-клетки (TIL-209, TIL-463), размноженные из TIL, полученных из меланомных опухолей, культивировали совместно с клетками MEL624 в присутствии 10 мкг/мл указанных антител. Концентрацию IFN-γ в кондиционированных средах определяли через 24 часа. H, I) Размноженные CMVpp65-специфичные Т-клетки совместно культивировали с клетками Colo205 и Panc.05.04, пептидом CMVpp65 и указанными антителами в концентрации 10 мкг/мл. Концентрацию IFN-γ в кондиционированных средах определяли через 24 часа. Для E, G, H, I приведено Среднее значение ± Ст Откл для трех повторов. Процентное изменение IFN-γ для каждого способа воздействия относительно изотипического контроля обозначено числом над каждой планкой.

Фиг. 31. Повышеная функция Т-клеток у мышей с дефицитом PVRIG. A) Оценка РНК экспрессии PVRIG, измеренной с помощью колРВ-ПЦР из очищенных подмножеств иммунных клеток мыши. Относительную экспрессию по отношению к конститутивному гену определяли с помощью метода ΔCt. B) pmel $CD8^+$ TCR трансгенные Т-клетки активировались уровнями РНК-транскриптов gp100 (25-33), PVRIG и TIGIT оцененными с помощью колРВ-ПЦР в указанные моменты времени. График демонстрирует среднее значение ± СОС значение результатов 5 различных экспериментов. C) Селезенки собирали от однопометных мышей $PVRIG^{-/-}$ и WT и анализировали с помощью проточной цитометрии на экспрессию PVRIG на NK, $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках («покоящиеся» клетки). Кроме того, $CD3^+$ Т-клетки выделяли из спленоцитов и активировали в течение 11 дней с применением гранул анти-CD3/анти-CD28. После активации, с помощью проточной цитометрии анализировали экспрессию PVRIG на $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках («активированные» клетки). Каждая точка представляет клетки, полученные от отдельной мыши. D) Спленоциты mішей WT и $PVRIG^{-/-}$ помечали красителем для определения пролиферации клеток eFluor450 (Cell Proliferation Dye eFluor450) и культивировали в присутствии контрольного Fc (мышиный IgG2a) или мышиного PVRL2 Fc. Через 4 дня культивирования, деление клеток анализировали с помощью проточной цитометрии. Представлены репрезентативные графики FACS из эксперимента (слева) и сводные данные процентного ингибирования с применением PVRL2 Fc (определяемый как % пролиферации контрольного Fc, вычтенный из % пролиферации PVRL2 Fc) в 3 независимых экспериментах (справа). * указывает на значение $p < 0,05$, парный t-критерий Стьюдента для анализа изменения пролиферации в присутствии PVRL2-FC относительно пролиферации в присутствии белкового контроля у WT Т-клетках по сравнению с $PVRIG^{-/-}$ Т-клетками E) pmel $CD8^+$ Т-клетки, полученные от мышей pmel $PVRIG^{-/-}$ или pmel PVRIG WT активировали в течение 11 дней их родственным пептидом и IL2. Затем активированные pmel $CD8^+$ клетки совместно культивировали с клетками B16-Db/gp100 в течение 18 часов и после совместного культивирования оценивали экспрессию CD107 и продукцию цитокинов. Представлены четыре независимых эксперимента, как обозначено каждой парной точкой. * указывает на значение $p < 0,05$, критерий Стьюдента, сравнивающий $PVRIG^{-/-}$ с WT.

Фиг. 32. Дефицит PVRIG приводит к снижению темпов роста опухоли и усилению механизма CD8 эффекторных Т-клеток. (A) Мышам C57BL/6 WT или $PVRIG^{-/-}$ подкожно вводили 5×10^5 клеток MC38. Объемы опухолей измеряли 2 раза в неделю. * указывает на значение $p <0,05$ для мышей WT по сравнению с мышами $PVRIG^{-/-}$ (ANOVA). (B) Продемонстрированы кривые роста отдельных опухолей. Продемонстрирован один репрезентативный эксперимент из 2 выполненных. (C) Мышам C57BL/6 WT или $PVRIG^{-/-}$ подкожно вводили 5×10^5 клеток MC38. В день 14 после инокуляции мышам вводили анти-PD-L1, два раза в неделю в течение 2 недель. Объемы опухолей измеряли в 2 раза в неделю. Значение $p = 0,052$ для мышей WT по сравнению с мышами $PVRIG^{-/-}$, которым вводили анти-PD-L1. (D) Продемонстрированы кривые роста отдельных опухолей. Продемонстрирован один репрезентативный эксперимент из 2 выполненных. (E) Продемонстрировано количество $CD8^+$ $IFN\text{-}\gamma^+$ $TNF\text{-}\alpha^+$ эффекторных клеток в дренирующих опухоль лимфатических узлах у мышей из 4 групп воздействия в день 18. (F) Продемонстрировано общее количество CD8+ IFN-γ + TNF-α+ эффекторных клеток на мг опухолевой ткани в день 18. (G-H) Суммарный балл TIL и балл цитотоксических Т-клеток относительно TIL, полученный в результате расширенного анализа nSolver 3.0 панели иммунного кодового набора множества раков мыши (mouse pan-cancer immune codeset panel) (Nanostring Technologies, Сиэтл, штат Вашингтон), проведенного на $CD45^+$ -обогащенных клетках из MC38 18-го дня TIL, выделенных от мышей 2 групп воздействия, мышей дикого типа и мишей с дефицитом PVRIG.

Фиг. 33. Антагонистические антитела анти-PVRIG синергически ингибируют опухоль, выращенную в комбинации с ингибиторами PD-1 или генетическим дефицитом TIGIT. A) Продемонстрировано связывание слитого белка mPVRL2 Fc с сконструированными клетками mPVRIG HEK293, которые были предварительно инкубированы с серийными разведениями анти-mPVRIG mAb или изотипического контроля IgG Ab. B) Мышам BALB/c подкожно вводили 5×10^5 клеток CT26. В день 14 после инокуляции мышей умерщвляли и собирали селезенку, а также дренирующие лимфатические узлы и опухоли. Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на экспрессию PVRIG на $CD3^+$ $CD4^+$ Т-клетках, $CD3^+$ $CD8^+$ Т-клетках, $CD3^-$ $CD49b^+$ NK-клетках, $CD11b^+$ $Gr\text{-}1^+$ миелоид-производных-супрессорных клетках (MDSC) и $CD11b^+F4/80^+$ макрофагах. C, D) Мышам BALB/c подкожно вводили 5×10^5 клеток CT26. В день 7 после инокуляции мышам вводили анти-PD-L1 и/или анти-PVRIG Ab, 2 раза в неделю в течение 3 недель (стрелки указывают на введение Ab). C) Продемонстрированы объемы опухолей. *** указывает на значение $p < 0{,}001$ (ANOVA) для группы, получавшей анти-PD-L1 + Rat IgG2b, по сравнению с группой, получавшей анти-PD-L1 + aPVRIG. Стрелки указывают период, когда вводили антитела. D. Анализ выживаемости мышей с полным ответом. * указывает на значение $p < 0{,}05$ (логарифмический ранговый критерий) для группы, получавшей анти-PD-L1 + Rat IgG2b, по сравнению с группой, получавшей анти-PD-L1 + анти-PVRIG. Продемонстрировано одно репрезентативное исследование из 3 исследований. E. Мышам C57BL/6 или $TIGIT^{-/-}$ подкожно вводили 1×10^5 клеток B16/Db-hmgp100. Мыши получали 2 раза в неделю в течение 3 недель назначенное mAb, начиная со дня инокуляции (день 0). E. Объемы опухолей измеряли 2 раза в неделю; приведено среднее значение $\pm$ СОС. Ингибирование роста опухоли, измеренное в указанные дни, сравнивали с контрольным WT + изотипическим контролем mIgG1. *** указывает на значение $p < 0{,}001$ для $TIGIT^{-/-}$ + aPVRIG по сравнению с WT + изотипическим контролем mIgG1. Стрелки указывают период, когда вводили антитела. F. Продемонстрированы кривые роста отдельных опухолей для каждой мыши. Продемонстрирован один репрезентативный эксперимент из 2 выполненных.

Фиг. 34. PVRIG экспрессируется на T- и NK-клетках TIL при раке человека. A) Продемонстрирована экспрессия PVRIG, TIGIT, CD96 и PD-1 на подмножествах CD4 T-клеток из МКПК здоровых доноров. Приведено среднее значение ± СОС. B) T-клетки человека совместно культивировали с аллогенными МКПК; продемонстрирована экспрессия белка PVRIG на CD4 и CD8 T-клетках (вверху). C) Опухоли рассекали, и отдельные клетки активировали с применением анти-CD3 и анти-CD28. Экспрессию PVRIG (синий) относительно изотипического контроля IgG (красный) оценивали в день 0 (непосредственно ex vivo) и в день 5 после активации. D) Продемонстрирована экспрессия PVRIG на NK-клетках из рассеченных опухолей человека. Каждая точка представляет отдельную опухоль от отдельного пациента. Приведено среднее значение ± 95% доверительный интервал. D) Клетки из рассеченной опухоли активировали гранулами анти-CD3 и анти-CD28 в течение 5 дней. Экспрессия PVRIG (синий) относительно контрольного IgG (красный) на CD4 и CD8 T-клетках в день 0 непосредственно ex vivo и в день 5 после активации продемонстрирована для 2 образцов рассеченной опухоли. E) Экспрессию PVRIG оценивали на CD4 и CD8 T-клетках из рассеченых опухолей и из рассеченой нормальной соседней ткани от соответствующего донора. Каждая линия представляет собой соответствующие ткани, полученные от отдельного пациента. Применяли парный t-критерий Стьюдента F) Продемонстрирован корреляционный анализ величины кратности экспрессии PVRIG, TIGIT и PD-1 относительно изотипического контроля IgG на CD4 и CD8 T-клетках из опухолей. Каждая точка представляет отдельный образец опухоли. Приведен коэффициент корреляции Спирмена и значение p.

Фиг. 35. Экспрессия PVRL2 усиливается при раке толстой кишки, кожи и молочной железы. A) Микрофотографии, иллюстрирующие связывание антитела против PVRL2 человека Sigma с FFPE срезами положительных клеток, CHO-S человека PVRL2 (справа) по сравнению с отрицательными клетками, CHO-S (слева), после извлечения антигена при pH 9. B) Антитело анти-PVRL2 анализировали на панели клеточных линий $PVRL2^{+}$ (HT29, MCF7, PC3, PANC1, RT4, NCI-H1573) и $PVRL2^{-}$ (Jurkat, OPM2, Daudi, CA46). C-F) Типовая экспрессии PVRL2 в нормальной и раковой тканях легкого. C) Нормальная ткань, не демонстрирующая окрашивания. D) Аденокарцинома легкого с частичным положительным окрашиванием. E) Аденокарцинома легкого, демонстрирующая положительное окрашивание. F) Аденокарцинома легкого с сильным положительным окрашиванием.

Фиг. 36. Повышение уровня экспресии PVRL2 на TAM и $CD45^{-}$ клетках опухоли по сравнению с нормальной соседней тканью. Продемонстрирована экспрессия PVRL2 на

CD45^{-} клетках и TAM из донорной соответствующей опухоли и нормальной соседней ткани. Приведено значение p парного t-критерий Стьюдента.

Фиг. 37. PVRIG и PVRL2 совместно экспрессируются в одном и том же образце опухоли. Экспрессию PVRIG на CD4 T-клетках (A) и NK-клетках (B) наносили на график по отношению к экспрессии PVRL2 на TAM для отдельной опухоли.

Фиг. 38. Активность CHA.7.518.1.H4 (S241P) на T-клетках человека. A) Экспрессия PVRIG на CD4 T-клетках, активированных клетками CHO, экспрессирующими анти-CD3 и PVRL2, связанные с клеточной поверхностью. B) Продемонстрирована экспрессия HLA-A2, B-2m и PVRL2 на родительских и сконструированных клеточных линиях CHO-S. Кратность экспрессии относительно изотипа указана с помощью числа. C) CHO-клетки, эктопически экспрессирующие связанные с клеточной поверхностью анти-CD3 и PVRL2, совместно культивировали с очищенными CD8 T-клетками в присутствии различных концентраций анти-PVRIG Ab или соответствующего контроля IgG. Приведен % пролиферации. Каждая точка представляет среднее из значений трех повторов. D) Клетки CHO с эктопической экспрессией HLA-A2/B2m и PVRL2 совместно культивировали с 2 gp100-специфическими линиями T-клеток (TIL F4, TIL 209) в присутствии 1 мкг/мл gp100 и различных концентраций антитела анти-PVRIG или соответствующего контроля IgG. Концентрации TNF-α в день 3 совместного культивирования снижаются. Каждое значение представляет собой среднее из значений трех повторов.

Фиг. 39. Характеристика связывающих взаимодействий mPVRIG и суррогатного антитела анти-mPVRIG. A, B) Связывание mPVRIG с mPVRL2 оценивали с помощью поверхностного плазмонного резонанса. C) Растворимый рецептор Fc или контрольные белки инкубировали в зависимости от дозы с иммобилизованным mPVRL2 HIS в формате ИФА. Продемонстрирован связанный рецептор Fc. D) Растворимый белок HRL PVRL2 инкубировали в зависимости от дозы на планшетах, покрытых PVRIG Fc или DNAM Fc. E) Продемонстрировано связывание mPVRIG Fc или контрольного Fc слитого белка с клеточной линией B16-F10, трансфицированной mPVRL2 siRNA, mPVRsRNA или скремблированной siRNA трансфекцией. F) Характеристика аффинности крысиного mAb против мышиного PVRIG проводили, исследуя связывание анти-mPVRIG с клетками HEK293, сверхэкспрессирующими mPVRIG. G) Характеристика аффинности крысиного mAb против мышиного PVRIG проводили, исследуя связывание анти-mPVRIG с линией клеток D10.G4.1, эндогенно экспрессирующей mPVRIG по сравнению с изотипическим контролем IgG крысы. H) Связывание анти-mPVRIG с клетками D10.G4.1, трансфицированными PVRIG-siRNA мыши (зеленая гистограмма), по сравнению с scr siPHK (оранжевая гистограмма). I) Связывание mPVRIG Fc, предварительно инкубированного с анти-mPVRIG Ab, с клетками B16-F10, которые эндогенно экспрессируют PVRL2.

Фиг. 40. Генерация трансгенных мышей с нокаутом PVRIG и TIGIT. Линии мышей с условным нокаутом PVRIG и нокаутом Tigit генерировались Ozgene Pty Ltd (Bentley WA, Австралия). A) Целенаправленно воздействующую конструкцию, в которой PVRIG экзоны 1-4 были фланкированными loxP-сайтами, электропорировали в клеточную линию ES C57BL/6, Bruce4 (Koentgen et al., Int Immunol 5: 957-964, 1993). B) Целенаправленно воздействующую конструкцию, в которой кодирующая область экзона 1 Tigit (включая ATG) и экзонов 2 и 3 были заменены FR-фланкированной нео-кассетой, электропорировали в клеточную линию ES C57BL/6, Bruce4. Гомологичные рекомбинантные клоны ES-клеток идентифицировали посредством Саузерн-гибридизации и вводили в бластоцисты goGermline (Koentgen et al., Genesis 54: 326–333, 2016). Получали химерных самцов мышей и скрещивали с самками C57BL/6J, чтобы установить гетерозиготное потомство зародышевой линии на основе C57BL/6. Мышей зародышевой линии скрещивали с убиквитарной линией мышей FLP C57BL/6, чтобы удалить FRT-фланкированную селективную маркерную кассету и создать условные или нокаутные аллели (для PVRIG и Tigit соответственно). Для нокаута PVRIG, мышей дополнительно скрещивали с убиквитарной линией мышей Cre C57BL/6, чтобы удалить loxP-фланксированные экзоны и генерировать нокаутный аллель.

Фиг. 41. Мыши с нокаутом PVRIG являются иммуно-фенотипически сходными с мышами дикого типа. Мышей (n = 5 на когорту дикого типа и когорту с нокаутом PVRIG) подвергали эвтаназии до забора венозной крови в пробирки с антикоагулянтным покрытием и забора органов. Из свежотобранного костного мозга, тимуса, селезенки, кожных и брыжеечных лимфатических узлов извлекали отдельные клетки. Клетки окрашивали конъюгированными с флуорохромом поверхностными маркерными антителами и анализировали на проточном цитометре BD LSR Fortessa. Панели иллюстрируют сопоставимые количества миелоидных клеток (A), дендритных клеток (B), B-клеток (C), T-клеток (D), CD4 T-клеток (E), CD8 T-клеток (F) и NK-клеток (G) по типам лимфоидной ткани. (H-I) Цельную венозную кровь анализировали в ветеринарной гематологической системе Hemavet 950 для сравнения дифференциальных показателей и количества подмножеств клеток крови у мышей дикого типа и мышей с дефицитом PVRIG.

Фиг. 42. Повышенная эффекторная функция T-клеток у мышей $PVRIG^{-/-}$, получавших анти-PDL1, по сравнению с мышами WT, получавшими анти-PD-L1.

Опухоли MC38 инокулировали мышам WT или мышам $PVRIG^{-/-}$, а затем вводили анти-PD-L1 или крысиный изотипический контроль IgG2b. В день 18, CD45+ лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, очищали от опухолей, экстрагировали РНК и проводили профилирование транскриптов. Продемонстрированы несколько генов, связанных с Т-клетками, при этом каждая точка представляет отдельную мышь. Приведены значения p t-критерия Стьюдента.

Фиг. 43. Антитела анти-TIGIT и анти-PVRIG индуцируют уничтожение опухолевых клеток. Анализ совместного культивирования in vitro с размноженными CMV-специфичными CD8+ Т-клетками человека использовали для оценки влияния эталонных антител анти-TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) на уничтожение антиген-специфических опухолевых клеток. Применяемые в анализе линии клеток-мишеней HLA-A2+ представляли собой Mel624 (A) и Panc05.04 (B). Synagis hIgG4 представляет собой антителом изотипического контроля. Активность люциферазы в клетках-мишенях измеряли с применением субстрата люциферазы Bio-Glo. Репрезентативные данные ($n \geq 2$) демонстрируют процент специфического уничтожения (среднее значение +/- стандартное отклонение) клеток Mel624 или Panc05.04 после 16-часового совместного культивирования с CMV-специфическими CD8+ Т-клетками человека от трех разных доноров.

Фиг. 44. Зависимое от дозы уничтожение опухолевых клеток антителами анти-TIGIT с CHA.7.518.1.H4 (S241P). Анализ совместного культивирования in vitro с размноженными CMV-специфичными CD8+ Т-клетками человека использовали для оценки влияния двух разных антител анти-TIGIT, BM26 и CPA.9.086, в комбинации с CHA.7.518.1.H4 (S241P), на антигенспецифическое уничтожение клеток Mel624. Активность люциферазы в клетках-мишенях измеряли с применением субстрата люциферазы Bio-Glo. Репрезентативные данные ($n \geq 2$) демонстрируют процент специфического уничтожения (среднее значение +/- стандартное отклонение) клеток Mel624 после 16-часового совместного культивирования с CMV-специфическими CD8+ Т-клетками человека от одного донора.

Фиг. 45. Последовательности CDR CPA.9.086, нумерация IMGT и Кабата.

Фиг. 46. Комбинация анти-TIGIT hIgG4 + CHA.7.518.1.H4 (S241P) индуцирует уничтожение опухолевых клеток. Совместное культивирование ЦМВ-реактивных CD8+ Т-клеток с Mel624 PVR, PVRL2 и люциферазой OE. Разовая доза 10 мкг/мл анти-TIGIT Ab и 10 мкг/мл CHA.7.518.1.H4 (S241P) с CMV-реактивным донором 4 при титровании дозы, начиная с 0,5 мкг/мл aTIGIT Ab и 10 мкг/мл CHA.7.518.1.H4 (S241P) с ЦМВ-реактивным донором 156.

Фиг. 47. Антитела анти-TIGIT усиливают IFN-γ в комбинации с антителом анти-PD-1. Анализ совместного культивирования in vitro с размноженными CMV-специфичными CD8+ Т-клетками человека использовали для оценки влияния CPA.9.086 по сравнению с эталонными антителами BM26 и BM29 на секрецию антигенспецифических цитокинов в комбинации с антителом анти-PD-1, пембролизумабом. Линия клеток-мишеней, применяемая в анализе, представляла собой клетки аденокарциномы поджелудочной железы HLA-A2+, Panc.05.04, которые эндогенно экспрессируют PVR и PD-L1 человека. В клетки Panc.05.04 вводили пептид CMV pp65 в концентрации 0,01 мкг/мл при 37°C в течение 1 часа. Затем клетки промывали и высевали в концентрации 50000 клеток/лунку в 96-луночные круглодонные планшеты, обработанные тканевой культурой. Антитела анти-TIGIT человека или антитело изотипического контроля hIgG4 (анти-Synagis) добавляли в концентрации 0,1 мкг/мл в комбинации с антителом анти-PD-1 (заштрихованные столбцы) или антителом изотипического контроля hIgG4 в концентрации 10 мкг/мл (сплошные столбцы). CMV-специфичные CD8+ Т-клетки человека от одного донора размножали в соответствии с протоколом выше. В каждую лунку добавляли 50000 CD8+ Т-клеток человека. Совместные культуры инкубировали при 37 °C с 5% CO_2 в течение 24 часов. Количество IFN-γ человека в супернатанте совместного культивирования измеряли с помощью проточной цитометрии с применением цитометрического анализа гранул (BD Biosciences).

На Фиг. 48. изображено профилирование экспрессии оси PVRIG/TIGIT в опухолях; рак легкого и эндометрия характеризуются высокими показателями как для пути PVRIG-PVRL2, так и для пути TIGIT-PVR. (A, B) Экспрессию PVRIG и TIGIT анализировали на $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках из рассеченых опухолей человека с помощью FACS. Кратность экспрессии рассчитывали путем деления значения MFI для PVRIG или для TIGIT на значение MFI для контрольного IgG. Серая линия = экспрессия не обнаружена. Каждая оранжевая точка представляет собой отдельный образец опухоли, а медиана образцов показана синим столбцом. C, D) Экспрессия PVRIG на $CD8^+$ Т-клетках по сравнению с экспрессией PVRL2 на $CD45^-$ клетках, или экспрессия TIGIT на $CD8^+$ Т-клетках по сравнению с экспрессией PVR на $CD45^-$ клетках из рассеченных опухолей нанесена на графики. Каждая точка представляет отдельный образец опухоли.

На Фиг. 49. изображены данные экспрессии для PD-1, PVRIG и TIGIT на CD8 Т-клетках, которые демонстрируют, что PVRIG+TIGIT+PD-1+CD8+TIL широко распространены и имеют истощённый профиль. A) TIL из тканей рака человека окрашивали на предмет экспрессии PD1, PVRIG и TIGIT на CD8 Т-клетках. Процент клеток, которые экспрессируют комбинации PD-1, PVRIG или TIGIT на CD8+ Т-клетках, определяли с помощью булевого гейтирования. B) Продемонстрирована репрезентативная экспрессия PD-1, PVRIG и TIGIT на CD4+ и CD8+ Т-клетках из опухоли легкого. C) TIL из раковых опухолей человека окрашивали для выявления на клеточной поверхности PD1, PVRIG и TIGIT на CD8+ Т-клетках, пермеабилизировали, и окрашивали для выявления Eomes и T-bet. В каждом подмножестве клеток приведен процент Eomes+ T-bet- клеток. Применяли парный t-критерий Стьюдента; приведены значения p. D) Продемонстрированы репрезентативные графики FACS, иллюстрирующие экспрессию Eomes и T-bet на CD8+ Т-клетках, экспрессирующих PD-1, PVRIG или TIGIT, из опухоли яичника и мочевого пузыря. E) Определен процент клеток, экспрессирующих Eomes+ T-bet-, на основе экспрессии PD-1, PVRIG и TIGIT. Таким образом, экспрессия PVRIG коррелирует с экспрессией транскрипционного фактора Eomes+ T-bet-, фенотипа, о котором известно, что он ассоциирован с истощением Т-клеток. Трижды положительные PVRIG+ TIGIT+ PD-1+ клетки также имели высокий процент Eomes+ T-bet-клеток.

На Фиг. 50. продемонстрировано, что PVRL2 индуцируется при раке и экспрессируется в PD-L1 опухолях. A) Экспрессию PVRL2 оценивали с помощью ИГХ на опухолях легкого, яичника/эндометрия, молочной железы, толстой кишки, почек и кожи. Планки погрешностей демонстрируют среднее значение ± СОС. Для каждой опухоли, патоморфологом оценивались 2 ядра и подсчитывался балл на основании распространенности и интенсивности мембранного окрашивания на опухолевых клетках. Для каждой опухоли приведен средний балл из 2 ядер. B) Экспрессию PD-L1 и PVRL2 оценивали с помощью ИГХна серийных срезах. Опухоли группировали по типу ткани; продемонстрирована экспрессия PVRL2 на PD-L1-отрицательных и PD-L1-положительных опухолях. Опухоли определяли как PD-L1-отрицательные при отсутствии мембранного окрашивания на опухолевых или иммунных клетках из любого дубликатного ядра для данной опухоли. PD-L1-положительное окрашивание определяли как мембранное окрашивание по меньшей мере на 1 ядре опухоли. Планки погрешностей демонстрируют среднее значение ± СОС для каждой группы. C) Репрезентативная экспрессия PVRL2 + PD-L1- карциномы эндометрия и PVRL2 + PD-L1- опухоли легкого.

На Фиг. 51. продемонстрировано, что анти-PVRIG/TIGIT/PD-1 синергетически повышает функцию Т-клеток. (A) CMVpp65 CD8 Т-клетки окрашивали для выявления экспрессии TIGIT/PD-1/PVRIG, а линии опухолевых клеток окрашивали для выявления PD-L1, HLA-A2, PVR и PVRL2. Представлены репрезентативные гистограммы FACs. B) CMVpp65-специфичные Т-клетки совместно культивировали с клетками Panc0504 и

Colo205, пептидом CMVpp65 и указанными антителами в концентрации 10 мкг/мл. Концентрации IFN-γ в кондиционированных средах определяли в момент времени 18 часов. Процент над столбцом представляет собой % увеличение секреции IFN-γ по сравнению с изотипом IgG.

На Фиг. 52. продемонстрировано, что блокада взаимодействия PVRIG-PVRL2 индуцирует экспрессию PD-1 и TIGIT. CMVpp65 -специфичные T-клетки от 1-2 доноров совместно культивировали с Panc0504, пептидом CMVpp65 и указанными антителами в концентрации 10 мкг/мл в течение 18 часов. Затем клетки окрашивали на FAC; продемонстрирован процент клеток PD-1, TIGIT и LAG3 для каждого способа воздействия. Представлены гистограммы для каждого рецептора. Красный = Изотип, Синий = Целевая экспрессия. A) Экспрессия TIGIT индуцировалась под воздействием CHA7.518.1.H4 (S241P) или анти-PD1. (B) Экспрессия PD-1 индуцировалась под воздействием CHA7.518.1.H4 (S241P) и/или CPA.9.083.H4 (S241P). (C) Экспрессия LAG-3 не индуцировалась под воздействием CHA7.518.1.H4 (S241P), анти-TIGIT или анти-PD-1.

Фиг. 53. Опухоли, полученные в течение 24 часов после хирургической резекции, рассекали и очищали CD3+ TIL совместно культивировали с клетками MEL624, экспрессирующими поверхностно связанные анти-CD3, и с указанными антителами в концентрации 10 мкг/мл. Концентрацию IFN-γ в кондиционированных средах определяли в момент времени 72 часа. Продемонстрировано % изменение IFN-γ для каждого способа воздействия относительно hIgG4.

Фиг. 54. БЛОКАДА ИЛИ ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛА К PVRIG ОБУСЛАВЛИВАЕТ СНИЖЕНИЕ ТЕМПОВ РОСТА ОПУХОЛИ. Блокада или дефицит антител PVRIG ингибируют рост опухоли. A) Мышам BALB/c подкожно вводили 5 × 105 клеток CT26. В день 7 после инокуляции мышам вводили анти-PD-L1 и/или анти-PVRIG два раза в неделю в течение 3 недель. Продемонстрированы объемы опухолей. n = 10 мышей на группу. Приведено среднее значение $^{+}$/- СОС. *** указывает на значение $p < 0{,}001$ (ANOVA с повторными измерениями) для анти-PD-L1 $^{+}$ Rat IgG2b по сравнению с группами, получавшими анти-PD-L1^{+} анти-PVRIG. B) Мышам C57BL/6 WT или PVRIG$^{-/-}$ подкожно вводили 5 × 105 клеток MC38. n = 10 мышей на группу. Приведено среднее значение $^{+}$/- СОС. * указывает на значение $p < 0{,}05$ для мышей WT по сравнению с мышами PVRIG -/- (ANOVA с повторными измерениями). Также продемонстрированы кривые роста отдельных опухолей. Репрезентативные данные из n = 2 экспериментов.

Фиг. 55. ЭКСПРЕССИОННОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОСИ PVRIG/TIGIT В ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА. Рак легкого и эндометрия характеризуются высокими показателями как для пути PVRIG-PVRL2, так и для пути TIGIT-PVR. (A, B) Экспрессию PVRIG и TIGIT анализировали на $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках из рассеченных опухолей человека с помощью FACS. Кратность экспрессии рассчитывали путем деления значения MFI для PVRIG или для TIGIT на значение MFI для контрольного IgG. Серая линия = экспрессия не обнаружена. Каждая оранжевая точка представляет собой отдельный образец опухоли, а медиана образцов показана синим столбцом. C, D) Экспрессия PVRIG на $CD8^+$ Т-клетках по сравнению с экспрессией PVRL2 на $CD45^-$ клетках, или экспрессия TIGIT на $CD8^+$ Т-клетках по сравнению с экспрессией PVR на $CD45^-$ клетках из рассеченых опухолей человека нанесена на графики. Каждая точка представляет отдельный образец опухоли.

Фиг. 56. КЛЕТКИ PVRIG+ TIGIT+ PD1+ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ НАИБОЛЬШИМ % И НАИВЫСШИМ УРОВНЕМ ИСТОЩЕННОСТИ ИЗ CD8+ TIL. PVRIG+ TIGIT+ PD1+ CD8+ TIL являются широко распространенными и имеют истощенный фенотип. A) $CD8^+$ TIL из тканей рака человека окрашивали на предмет экспрессии PD-1, PVRIG и TIGIT. Процент $CD8^+$ TIL, которые экспрессируют комбинации PD-1, PVRIG или TIGIT на $CD8^+$ Т-клетках, определяли с помощью булевого гейтирования. Каждая точка представляет отдельный образец опухоли. B) $CD8^+$ TIL из раковых опухолей человека окрашивали для выявления на клеточной поверхности PD1, PVRIG и TIGIT, пермеабилизировали, и окрашивали для выявления внутриклеточных Eomes и T-bet. Приведен процент Eomes+ T-bet- $CD8^+$ Т-клеток. Применяли парный t-критерий Стьюдента; приведены значения p. C) Процент $Eomes^+$ T-bet-$CD8^+$ Т-клеток, экспрессирующих PD-1, PVRIG и TIGIT, определяли при множестве раковых опухолях человека.

Фиг. 57. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ РАЗНОСТЕЙ PVRL2 ПО СРАВНЕНИЮ С PVR В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РАКА Относительная РНК- и экспрессия белка PVRL2 и PVR в разных опухолях человека. РНК -экспрессия PVRL2 и PVR из TCGA наносили на график как отношение PVRL2 к PVR при множестве раковых опухолях человека (левая панель). Опухоли с более высокой РНК-экспрессией PVRL2 по сравнению с PVR включают опухоли молочной железы, яичника, предстательной железы, эндометрия, мочевого пузыря, поджелудочной железы и легкого. Отношение экспрессии белка (gMFI) PVRL2 относительно PVR на CD45- опухолевых клетках из рассеченных опухолей человека представлено на графике (правая панель). Каждая точка представляет отдельный образец опухоли. Опухоли с более высокой экспрессией белка PVRL2 по сравнению с PVR включают опухоли яичника, молочной железы, эндометрия, легкого, предстательной железы, полости рта и желудка. Более высокая экспрессия РНК коррелирует с более высокими уровнями белка для PVRL2 в нескольких опухолях, включая рак молочной железы, яичника, эндометрия, предстательной железы и легких.

Фиг. 58. PVRL2+ PVR- ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ И APC ПРИСУТСТВУЮТ В ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА. PVRL2+ PVR- опухолевые клетки и APC присутствуют в опухолях человека. На график нанесена экспрессия PVRL2 и PVR из рассеченных опухолей, определенных с помощью FACS на A) CD45-опухолевых клетках, и B) cDC2 ($CD1c^{+}CD14$-HLA-$DR^{выс}Lin^{-}CD141^{-}$) и $CD14^{+}$ TAM. $PVRL2^{+}$ PVR- опухолевые клетки и APC представлены на графике в виде красных точек в участках с положительным процентом. Продемонстрированы репрезентативные графики FACS для экспрессии PVRL2 и PVR (синий) по сравнению с изотипическим контролем IgG (красный) для опухолей яичника и эндометрия.

Фиг. 59 КОМБИНАЦИЯ CHA7.518.1.H4 (S241P) + CPA.9.083.H4 (S241P) ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ АКТИВНОСТЬЮ ≥ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ НА ПЕРВИЧНЫХ CD3+ TIL. CHA7.518.1.H4 (S241P) и/или CPA.9.083.H4 (S241P) обладают аналогичной или большей активностью, чем пембролизумаб, на свежевыделенных TIL человека. Опухоли человека, полученные в течение 24 часов после хирургической резекции, рассекали, и очищали CD3+ TIL. Выделенные CD3+ TIL культивировали совместно с модифицированной линией опухолевых клеток Mel-624, экспрессирующей поверхностно связанный анти-CD3, и с указанными антителами в концентрации 10 мкг/мл. Секрецию IFN-γ в кондиционированной среде измеряли в момент времени 72 часа. Продемонстрировано процентное изменение IFN-γ для каждого способа воздействия по сравнению с изотипическим контролем hIgG.

Фиг. 60. БЛОКАДА PVRIG/PVRL2 ИНДУЦИРУЕТ ИНДУЦИРУЕТ ЭКСПРЕССИЮ PD-1 И TIGIT. Блокада PVRIG/PVRL2 индуцирует экспрессию PD-1 и TIGIT. $CMVpp65^{-}$ специфические $CD8^{+}$ Т-клетки от 2 доноров совместно культивировали с Panc.05.04, CMVpp65 пептидом, и указанными антителами в концентрации 10 мкг/мл в течение 18 часов. Клетки окрашивали; приведено процентное содержание A) $TIGIT^{+}$, B) $PD^{-}1^{+}$ и C) $LAG3^{+}$ $CD8^{+}$ Т-клеток после каждого способа воздействия.

Фиг. 61A-61C. ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЕМОНСТРИРУЕТ УЛУЧШЕННУЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ. A) Кинетика роста опухолей CT26 в модели минимального заболевания. Группам из 10 самок Balb/c инокулировали клетки CT26 в правый фланк. В/бр введение антител начинали, когда опухоли достигали желаемого среднего объема (30-60 $мм^{3}$). Мыша вводили анти-TIGIT mIgG1 или анти-PVRIG mIgG1 в дозе 10 мг/кг, анти-PD-L1 mIgG1 в дозе 3 мг/кг и изотипический контроль в дозе 10 мг/кг в виде двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинации, 3 раза в две недели, всего в течение двух недель 6 доз. TGI с анти-TIGIT mIgG1 в комбинации рассчитывали по % TGI = [1- (средний объем опухоли испытуемого изделия, деленный на средний объем опухоли контрольного изделия)* 100]. Звездочкой (***, ****) обозначено $p < 0{,}001$ или $p < 0{,}0001$, соответственно, для различий между двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинацией и изотипическим контролем, по сравнению с двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинацией, с применением двухфакторного анализа ANOVA. B) Спайдер-диаграммы объемов отдельных опухолей каждой мыши в трех группах воздействия измеряли до тех пор, пока не были достигнуты объемы опухолей > 1500 мм ^{3} или 45 дней (основные оцениваемые параметры в исследовании). C) Кривые выживаемости Каплана-Мейера для мышей, получавших препараты в трех разных группах воздействия. Логарифмический ранговый критерий (критерий Кокса-Мантеля) выявил значение $p < 0{,}0001$, 90% выживаемость у мышей, получавших трехкомпонентную комбинацию антител, по сравнению с 40% выживаемостью у мышей, получавших двухкомпонентную комбинацию антител.

На Фиг. 62A-62I продемонстрированы последовательности типовых антител анти-PD-L1.

На Фиг. 63A-63AAAA продемонстрированы последовательности многочисленных типовых антител к PVRIG.

IV. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

A. Введение

Терапевтические антитела, направленные против ингибиторов иммунной контрольной точки, таких как PD-1, демонстрируют большие перспективы в лечении рака в клинической практике. Рак можно рассматривать как неспособность пациента распознавать и устранять раковые клетки. Во многих случаях эти трансформированные (например, раковые) клетки противодействуют иммунному надзору. Существуют естественные механизмы контроля, которые ограничивают активацию Т-клеток в организме для предотвращения безудержной активности Т-клеток, которые могут использоваться раковыми клетками для уклонения или подавления иммунного ответа. Цель иммунотерапии - восстановить способность иммунных эффекторных клеток, особенно Т-клеток, распознавать и устранять рак. Область иммуноонкологии, которую иногда называют «иммунотерапией», быстро развивается, и в последнее время одобрено несколько антител, ингибирующих Т-клетки, таких как Ервой (Yervoy®), Кейтруда

(Keytruda®) и Оптидиво (Opdivo®). Эти антитела обычно называют «ингибиторами контрольных точек», поскольку они блокируют обычно негативные регуляторы Т-клеточного иммунитета. Как правило, считается, что различные иммуномодулирующие сигналы, как костимулирующие, так и коингибирующие, могут применяться для получения оптимального антигенспецифического иммунного ответа.

Как правило, эти моноклональные антитела связываются с белками-ингибиторами контрольных точек, такими как CTLA-4 и PD-1, которые в нормальных условиях предотвращают или подавляют активацию цитотоксических Т-клеток (CTL). За счет ингибирования белка контрольной точки, например, в результате применения антител, которые связывают эти белки, может быть достигнут повышенный противоопухолевый ответ Т-клеток. То есть эти белки раковой контрольной точки подавляют иммунный ответ; когда белки блокируются, например, с помощью антител к белку контрольной точки, иммунная система активируется, что приводит к иммуностимуляции и возникает возможность лечить такие патологические состояния, как рак и инфекционные заболевания.

Данное изобретение направлено на композиции и способы применения нескольких ингибиторов против контрольной точки в комбинации с целью получения лучшим исходов у пациента. В частности, рассматриваются комбинации антител анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1. Кроме того, эти способы особенно пригодны в сочетании с оценкой уровней экспрессии PD-L1 в опухоли пациента. Если процент PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% (> 1%) по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными антителом, соответствующим антителу изотипического контроля, для применяемых антител, то необходимо вводить трехкомпонентную комбинацию антител анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1. Тогда как пациентам, имеющим PD-L1-положительные опухолевые клетки или иммунные клетки в количестве ниже 1% (<1%) по сравнению с изотипическим контролем, следует вводить двухкомпонентную комбинацию антител анти-TIGIT и анти-PVRIG.

Как обсуждалось в данном документе, TIGIT представляет собой коингибирующий рецептор, который в высокой степени экспрессируется на эффекторных и регуляторных (Treg) CD4+ Т-клетках, эффекторных CD8+ Т-клетках и NK-клетках. Было продемонстрировано, что TIGIT ослабляет иммунный ответ посредством (1) прямого сигналинга, (2) индукции сигналинга лигандов и (3) конкуренции с нарушением сигналинга костимуляторным рецептором CD226 (также известным как DNAM-1).

Белок, содержащий домен иммуноглобулина, связанный с рецептором полиовируса человека, или «PVRIG», экспрессируется на клеточной поверхности NK- и Т-клеток и имеет несколько сходств с другими известными иммунными контрольными точками. PVRIG был признан как ингибитор контрольной точки, см. USSN 62/118,208, 62/141,120, 62/235,823, 62/376,343, 15/048,967, 62/376,335, 62/417,217, и 62/477,974, все из которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме и, в частности, для последовательностей антител, фигур и условных обозначений к фигурам. Как продемонстрировано в этих документах, PVRL2 был идентифицирован/подтвержден как аналог PVRIG. Были сгенерированы антитела, которые связываются с PVRIG, и затем было идентифицировано подмножество антител, которые связываются с PVRIG и блокируют взаимодействие PVRIG и PVLR2. Когда PVRIG связан своим лигандом (PVRL2), вырабатывается ингибирующий сигнал, который действует для ослабления иммунного ответа NK- и T-клеток против клетки-мишени (то есть аналогично PD-1/PDL1). Блокирование связывания PVRL2 с PVRIG отключает этот ингибирующий сигнал PVRIG и в результате модулирует иммунный ответ NK- и T-клеток.

PD-1, или «белок запрограммированной смерти клетки 1», является известным ингибитором контрольной точки. Существует два одобренных антитела анти-PD-1, пембролизумаб (Кейтруда®), цемиплимаб (REGN2810), и ниволумаб (Опдиво®), при этом многие другие находятся на этапе клинических исследований (включая, но не ограничиваясь этим, пидилизумаб, клоны BAP049, как указано в WO2015/112900 (последовательности которых явным образом включены в данное описание посредством ссылки), антитело 317-4B6, как указано в WO2015/035606 (последовательность которого явным образом включена в данное описание посредством ссылки), антитело APE2058, как указано в US2016/0075783 (последовательность которого явным образом включена в данное описание посредством ссылки).

На этапе клинических исследований находятся три одобренных антитела анти-PD-L1: атезолизумаб (ТЕЦЕНТРИК (TECENTRIQ®)), авелумаб (БАВЕНСИО (BAVENCIO®)) и дурвалумаб, а также другие антитела анти-PD-L1.

Функциональные эффекты комбинаций этих антител на NK- и T-клетки можно оценить in vitro (и в некоторых случаях in vivo, как более подробно описано ниже) путем измерения изменений следующих параметров: пролиферации, высвобождения цитокинов и маркеров клеточной поверхности. Соответственно, функциональные эффекты антител анти-TIGIT на NK-, эффекторные T-клетки и Treg-клетки можно оценить in vitro (и в некоторых случаях in vivo, как более подробно описано ниже) путем измерения изменений следующих параметров: пролиферации, высвобождения цитокинов и маркеров клеточной поверхности. Для NK-клеток, увеличение пролиферации клеток, цитотоксичность (способность уничтожать клетки-мишени, измеряемая по увеличению экспрессии CD107a, гранзима и перфорина или путем непосредственного измерения уничтожения клеток-мишеней), продукция цитокинов (например, IFN-γ и TNF) и экспрессия рецептора клеточной поверхности (например, CD25) указывает на иммунную модуляцию, например, усиленное уничтожение раковых клеток. Для эффекторных Т- и Treg-клеток, увеличение пролиферации, повышение экспрессии рецепторов активации клеточной поверхности (например, CD25, CD69, CD137 и PD-1), цитотоксичность (способность уничтожать клетки-мишени, как упомянуто выше) и продукция цитокинов (например, IL-2, IL-4, IL-6, IFN-γ, TNF-α, IL-10, IL-17A) свидетельствует об иммуной модуляции, например, усиленном уничтожении раковых клеток. Соответственно, оценку лечения можно проводить с помощью анализов, которые оцениваюто один или большее количество из следующих механизмов: (i) повышение иммунного ответа, (ii) повышение активации αβ и/или γδ Т-клеток, (iii) повышение активности цитотоксических Т-клеток, (iv) повышение активности NK- и/или NKT-клеток, (v) ослабление супрессии αβ и/или γδ Т-клеток, (vi) повышение секреции провоспалительных цитокинов, (vii) повышение секреции IL-2; (viii) увеличение продукции интерферона-γ, (ix) повышение ответа Th1, (x) снижение ответа Th2, (xi) уменьшение количества или элиминация клеток и/или активности по меньшей мере одной из регуляторных Т-клеток.

В частности, любой из анализов, пприведенных в Примере 1, можно применять для измерения активации Т-клеток и/или подавления ингибирования Т-клеток.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагается применение комбинированной терапии антител анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1 (или только антител анти-TIGIT и анти-PVRIG в некоторых случаях, как описано в данном документе) для реализации в организме субъекта одного или большего количества из следующих механизмов: (a) активация провоспалительных цитокинов; (b) увеличение пролиферации и/или размножения Т-клеток; (c) увеличение продукции интерферона или TNF-α Т-клетками; (d) увеличение секреции IL-2; (e) стимулирование ответов антител; (f) ингибирование роста раковых клеток; (g) стимулирование антигенного специфического Т-клеточного иммунитета; (h) содействие активации CD4+ и/или CD8+ Т-клеток; (i) ослабление супрессии Treg-опосредованных клеток; (j) содействие активности NK-клеток; (k) содействие апоптозу или лизису раковых клеток; и/или (l) цитотоксическое или цитостатическое действие на раковые клетки.

Соответственно, в данном изобретении предлагаются антитела анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1 для применения в комбинированной терапии и в сочетании с диагностическими анализами, измеряющими уровни экспрессии одного или большего количества из следующих белков: TIGIT, PVRIG и PD-1, и/или измеряющими уровней лигандов TIGIT (например, PVR), PVRIG (PVRL2) и PD-1 (PD-L1).

B. Определения

С целью более полного понимания данной заявки, ниже приведены несколько определений. Такие определения предназначены для охвата грамматических эквивалентов.

В данном контексте под «абляцией» подразумевается снижение или устранение активности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения полезно удалить активность из константных доменов антител. Так, например, «устранение связывания FcγR» означает, что аминокислотный вариант Fc-области характеризуется менее 50% начального связывания по сравнению с Fc-областью, не содержащей специфического варианта, с потерей менее 70-80-90-95-98% активности, что является предпочтительным, и, как правило, активностью ниже уровня детектируемого связывания в анализе Biacore. Как продемонстрировано на Фиг. 1, одним из вариантов абляции в константной области IgG1 является вариант N297A, который удаляет нативный сайт гликозилирования и значимо снижает связывание FcγRIIIa и, таким образом, снижает антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ).

Под «антигенсвязывающим доменом» или «ABD» в данном документе подразумевается набор из шести определяющих комплементарность областей (**C**omplementary **D**etermining **R**egions - CDR), которые, когда они присутствуют в качестве части полипептидной последовательности, специфически связывают целевой антиген, как обсуждается в данном документе. Таким образом, «домен, связывающий антиген TIGIT» связывает антиген TIGIT (последовательность которого приведена на Фиг. 2), как указано в данном документе. Как известно в данной области техники, эти CDR, как правило, присутствуют в виде первого набора CDR вариабельной области тяжелой цепи (vhCDR или V_HCDR) и второго набора CDR вариабельной области легкой цепи (vlCDR или V_LCDR), каждый из которых содержит три CDR: vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3 для тяжелой цепи и vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 для легкой. CDR присутствуют в вариабельных доменах тяжелой цепи и вариабельных доменах легкой цепи соответственно и вместе образуют Fv-область. Таким образом, в некоторых случаях шесть CDR антигенсвязывающего домена образуются вариабельной тяжелой и вариабельной легкой цепью. В формате «Fab», в набор из 6 CDR входят две разные полипептидные последовательности: вариабельный домен тяжелой цепи (vh или V_H; содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3) и вариабельный домен легкой цепи (vl или V_L; содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3), при этом C-конец домена vh присоединен к N-концу домена

CH1 тяжелой цепи, а C-конец домена vl присоединен к N-концу константного домена легкой цепи (и, таким образом, образуя легкую цепь).

В контексте данного документа под термином «модификация» подразумевается аминокислотная замена, вставка и/или делеция в полипептидной последовательности или изменение фрагмента, химически связанного с белком. Например, модификация может представлять собой измененную углеводную или ПЭГ-структуру, присоединенную к белку. В контексте данного документа под термином «аминокислотная модификация» подразумевается аминокислотная замена, вставка и/или делеция в полипептидной последовательности. Для ясности, если не указано иное, аминокислотная модификация всегда относится к аминокислоте, кодируемой ДНК, например, к 20 аминокислотам, которые имеют кодоны в ДНК и РНК.

В контексте данного документа под термином «аминокислотная замена» или «замена» подразумевается замена аминокислоты в конкретном положении в исходной полипептидной последовательности другой аминокислотой. В частности, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения замена представляет собой аминокислоту, которая не встречается в природе в конкретном положении, либо не встречается в природе в организме, либо в любом организме. Например, замена N297A относится к варианту полипептида, в данном случае к Fc варианту, в котором аспарагин в положении 297 заменен аланином. Для ясности, белок, который был сконструирован для изменения последовательности, кодирующей нуклеиновую кислоту, но не для замены исходной аминокислоты (например, обмен CGG (кодирующего аргинин) на CGA (все еще кодирующего аргинин) для повышения уровня экспрессии в организме хозяина), не является «аминокислотной заменой»; то есть, несмотря на создание нового гена, кодирующего тот же белок, если белок имеет ту же аминокислоту в конкретной позиции, с которой он начинался, это не аминокислотная замена.

В контексте данного документа под термином «вставка аминокислоты» или «вставка» подразумевается добавление аминокислотной последовательности в конкретном положении в исходную полипептидную последовательность. Например, -233E или 233E обозначает вставку глутаминовой кислоты после положения 233 и перед положением 234. Кроме того, -233ADE или A233ADE обозначает вставку AlaAspGlu после положения 233 и перед положением 234.

В контексте данного документа под термином «делеция аминокислоты» или «делеция» подразумевается удаление аминокислотной последовательности в конкретном положении в исходной полипептидной последовательности. Например, E233- или E233#, E233() или E233del обозначает делецию глутаминовой кислоты в положении 233. Кроме того, EDA233- или EDA233# обозначает делецию последовательности GluAspAla, которая начинается в положении 233.

В контексте данного документа под термином «вариантный белок» или «вариант белка» или «вариант» подразумевается белок, который отличается от исходного белка за счет по меньшей мере модификации одной аминокислоты. Вариант белка может относиться к самому белку, композиции, содержащей белок, или к аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Предпочтительно, вариант белка имеет по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с исходным белком, например, от около одной до около семидесяти аминокислотных модификаций, и предпочтительно от около одной до около пяти аминокислотных модификаций по сравнению с родительским белком. Как описано ниже, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения родительский полипептид, например родительский полипептид Fc, представляет собой последовательность дикого типа человека, такую как Fc-область IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, хотя последовательности человека с вариантами также могут служить в качестве «родительских полипептидов». Вариант последовательности белка в данном документе предпочтительно будет обладать по меньшей мере около 80% идентичностью с последовательностью исходного белка, и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 90% идентичностью, более предпочтительно по меньшей мере около 95-98-99% идентичностью. Вариант белка может относиться к самому варианту белка, композициям, содержащим вариант белка, или последовательности ДНК, которая его кодирует. Соответственно, под термином «вариантом антитела» или «вариантным антителом» в контексте данного документа подразумевается антитело, которое отличается от исходного антитела за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации, под термином «вариант IgG» или «вариант IgG» в контексте данного документа подразумевается антитело, которое отличается от родительского IgG (опять же, во многих случаях от последовательности IgG человека) за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации, а под термином «вариант иммуноглобулина» или «иммуноглобулиновый вариант» в контексте данного документа подразумевается последовательность иммуноглобулина, которая отличается из последовательности родительского иммуноглобулина за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации. В контексте данного документа под термином «Fc-вариант» или «вариант Fc» подразумевается белок, содержащий аминокислотную модификацию в Fc-домене. Варианты Fc по данному изобретению определены в соответствии с модификациями аминокислот, которые их составляют. Таким образом, например, S241P или S228P представляет собой шарнирный вариант с замещенным пролином в положении 228 относительно исходного шарнирного полипептида IgG4, при этом нумерация S228P соответствует индексу EU, а S241P соответствует нумерации по Кабату. Индекс EU или EU-индекс, как по Кабату или схема нумерации EU, относится к нумерации антител EU (Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63: 78-85, что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Модификация может представлять собой добавление, делецию или замену. Замены могут включать встречающиеся в природе аминокислоты и, в некоторых случаях, синтетические аминокислоты. Примеры включают патенты США № 6586207; WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO 05/35727A2; WO 05/74524A2; J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, et al., (2002), PICAS United States of America 99:11020-11024; и L. Wang & PG Schultz (2002), Chem. 1-10, что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В контексте данного документа под термином «белок» подразумевается по меньшей мере две ковалентно связанные аминокислоты, при этом указанный термин включает белки, полипептиды, олигопептиды и пептиды. Пептидильная группа может содержать встречающиеся в природе аминокислоты и пептидные связи или синтетические пептидомиметические структуры, то есть «аналоги», такие как пептоиды (см. Simon et al., PNAS USA 89 (20): 9367 (1992), что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Аминокислоты могут быть либо встречающимися в природе, либо синтетическими (например, не быть аминокислотой, кодируемой ДНК); как будет оценено специалистами в данной области техники. Например, для целей изобретения гомофенилаланин, цитруллин, орнитин и норелейцин считаются синтетическими аминокислотами, а также могут применяться как D-, так и L- (R или S) сконфигурированные аминокислоты. Варианты данного изобретения могут содержать модификации, которые включают применение синтетических аминокислот, включенных с помощью, например, технологий, разработанных Schultz с коллегами, включая, но не ограничиваясь, способы, описанные в Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20 (12): 625-30, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2): 7566-71, Zhang et al., 2003, 303 (5656): 371-3 и Chin et al., 2003, Science 301 (5635): 964-7, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Кроме того, полипептиды могут включать синтетическую дериватизацию одной или большего количества боковых цепей или концов, гликозилирование, пегилирование, циклическую перестановку, циклизацию, связи с другими молекулами, слияние с белками или белковыми доменами и добавление пептидных тегов или меток.

В контексте данного документа под термином «остаток» подразумевается положение в белке и ассоциированную с ним идентичность аминокислот. Например, аспарагин 297 (также называемый Asn297 или N297) представляет собой остаток в положении 297 человеческого антитела IgG1.

В контексте данного документа под термином «Fab» или «Fab-область» подразумевается полипептид, который содержит домены иммуноглобулина VH, CH1, VL и CL. Fab может относиться к этой области в выделении, или может относиться к этой области в контексте полноразмерного антитела или фрагмента антитела.

В контексте данного документа под термином «Fv», «Fv-фрагмент» или «Fv-область» подразумевается полипептид, который содержит домены VL и VH одного антитела. Как будет понятно специалистам в данной области техники, они обычно состоят из двух цепей.

В контексте данного документа под термином «одноцепочечный Fv» или «scFv» подразумевается вариабельный домен тяжелой цепи, ковалентно присоединенный к вариабельному домену легкой цепи, обычно с помощью линкера scFv, как описано в данном документе, для образования домена scFv или scFv. Домен scFv может иметь любую ориентацию от N- до C-конца (vh-линкер-vl или vl-линкер-vh). Как правило, линкер представляет собой линкер scFv, как это общеизвестно в данной области техники, причем линкерный пептид преимущественно включает следующие аминокислотные остатки: Gly, Ser, Ala или Thr. Линкерный пептид должен иметь длину, которая является достаточной для связывания двух молекул таким образом, чтобы они принимали правильную конформацию относительно друг друга, с целью сохранения необходимой активности. В одном варианте осуществления данного изобретения линкер состоит из около 1 - 50 аминокислот в длину, предпочтительно из около 1 - 30 аминокислот в длину. В одном варианте осуществления данного изобретения можно применять линкеры от 1 до 20 аминокислот в длину, при этом в некоторых вариантах осуществления данного изобретения находят применение линкеры от около 5 до около 10 аминокислот в длину. Пригодные линкеры включают в себя глицин-сериновые полимеры, в том числе, например, (GS)n, (GSGGS)n, (GGGGS)n и (GGGS)n, где n представляет собой целое число из по меньшей мере одного (и, как правило, от 3 до 4), глицин-аланиновые полимеры, аланин-сериновые полимеры и другие гибкие линкеры. В альтернативном варианте различные непротеиновые полимеры, в том числе, но не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль, полиоксиалкилены или сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, могут найти применение в качестве линкеров, то есть, могут найти применение в качестве линкеров.

Под термином «модификация подкласса IgG» или «модификация изотипа» в данном контексте подразумевается аминокислотную модификацию, которая превращает одну аминокислоту одного изотипа IgG в соответствующую аминокислоту в другом выровненном изотипе IgG. Например, поскольку IgG1 содержит тирозин, а IgG2 фенилаланин в EU положении 296, замена F296Y в IgG2 считается модификацией подкласса IgG. Подобным образом, поскольку IgG1 имеет пролин в положении 241, а IgG4 имеет в этом положении серин, молекула IgG4 с S241P считается модификацией подкласса IgG. Следует обратить внимание, что модификации подкласса рассматриваются в данном документе как аминокислотные замены.

В контексте данного документа под термином «не встречающаяся в природе модификация» подразумевается аминокислотная модификация, которая не является изотипической. Например, поскольку ни один из IgG не содержит аспарагин в положении 297, замена N297A в IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 (или в их гибридах) считается не встречающейся в природе модификацией.

В контексте данного документа под термином «аминокислота» и «идентичность аминокислоты» подразумевается одна из 20 встречающихся в природе аминокислот, которые кодируются ДНК и РНК.

В контексте данного документа под термином «эффекторная функция» подразумевается биохимическое явление, которое возникает в результате взаимодействия Fc-области антитела с Fc-рецептором или лигандом. Эффекторные функции включают, но не ограничиваются ими, АЗКЦ, АЗКФ и КЗЦ. Во многих случаях желательным является устранение большинства или всех эффекторных функций с помощью либо разных изотипов IgG (например, IgG4), либо аминокислотных замен в Fc-домене; однако является желательным сохранение связывания с рецептором FcRn, так как это способствует продлению периода полужизни антител в сыворотке человека.

В контексте данного документа под термином «Fc-лиганд IgG» подразумевается молекула, предпочтительно полипептид, из любого организма, который связывается с Fc-областью антитела IgG с образованием комплекса Fc/Fc-лиганд. Fc-лиганды включают, но не ограничиваются ими, FcγRI, FcγRIIs, FcγRIIIs, FcRn, C1q, C3, маннан-связывающий лектин, рецептор маннозы, стафилококковый белок А, стрептококковый белок G и вирусный FcγR. Fc-лиганды также включают гомологи Fc-рецепторов (FcRH), представляюх собой семейство Fc-рецепторов, которые являются гомологичными с FcγR (Davis et al., 2002, Immunological Reviews 190: 123-136, что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Fc-лиганды могут включать неизученные молекулы, которые связывают Fc. Конкретными Fc-лигандами IgG являются FcRn и Fc гамма-рецепторы. В контексте данного документа под термином «Fc-лиганд» подразумевается молекула, предпочтительно полипептид, из любого организма, который связывается с Fc-областью антитела с образованием комплекса Fc/Fc-лиганд.

В контексте данного документа под термином «родительский полипептид» подразумевается исходный полипептид, который впоследствии модифицируют для получения варианта. Родительский полипептид может представлять собой встречающийся в природе полипептид или вариант, или сконструированный вариант встречающегося в природе полипептида. Родительский полипептид может относиться к самому полипептиду, композициям, которые содержат родительский полипептид, или к аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Соответственно, под термином «родительский иммуноглобулин» в контексте данного документа подразумевается немодифицированный полипептид иммуноглобулина, который модифицирован для получения варианта, а под термином «родительское антитело» в контексте данного документа подразумевается немодифицированное антитело, которое модифицировано для получения варианта антитела. Следует отметить, что термин «родительское антитело» включает в себя известные коммерческие, рекомбинантно продуцируемые антитела, как указано ниже.

В контексте данного документа под термином «Fc» или «Fc-область» или «Fc-домен» подразумевается полипептид, содержащий константную область антитела, исключая первый константный домен домена иммуноглобулина и, в некоторых случаях, часть шарнира. Таким образом, Fc относится к двум последним константным областям иммуноглобулиновых доменов IgA, IgD и IgG, к последним трем константным областям иммуноглобулиновых доменов IgE и IgM и гибкому шарнирному N-концу этих доменов. В IgA и IgM, Fc может включать J-цепь. В IgG, Fc- домен содержит иммуноглобулиновые домены Cγ2 и Cγ3 (Cγ2 и Cγ3) и область нижнюю шарнирную область между Cγ1 (Cγ1) и Cγ2 (Cγ2). Хотя границы Fc-области могут варьироваться, Fc-область тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как включающая остатки C226 или P230 к ее карбоксильному концу, при этом нумерация соответствует EU индексу, как по Кабату. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, как более полно описано ниже, модификации аминокислот осуществляются в Fc-области, например, для изменения связывания с одним или большим количеством рецепторов FcγR или с рецептором FcRn.

В контексте данного документа под термином «константная область тяжелой цепи» подразумевается часть антитела CH1-шарнир-CH2-CH3.

В контексте данного документа под термином «положение» подразумевается местоположение в последовательности белка. Положения могут быть пронумерованы последовательно или в соответствии с установленным форматом, например, индексом EU для нумерации антител.

В контексте данного документа под термином «антиген-мишень» означает молекулу, которая специфически связана с вариабельной областью данного антитела. Представляющий интерес антиген-мишень в контексте данного документа представляет собой TIGIT, обычно TIGIT человека и, необязательно, TIGIT яванского макака, последовательности которых приведены на Фиг.

В контексте данного документа под термином «клетка-мишень» подразумевается клетка, которая экспрессирует антиген-мишень.

В контексте данного документа под термином «вариабельная область» подразумевается область иммуноглобулина, которая содержит один или большее количество доменов Ig, по существу кодируемых любым из генов Vκ (V.kappa), Vλ (V.lamda) и/или VH, которые составляют генетические локусы каппа, лямбда и тяжелой цепи иммуноглобулина соответственно.

В контексте данного документа под термином «дикий тип или WT» подразумевается аминокислотная последовательность или нуклеотидная последовательность, которая встречается в природе, включая аллельные вариации. Белок WT имеет аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, которая не была намеренно модифицирована.

Антитела по данному изобретению обычно являются выделенными или рекомбинантными. Термин «выделенный», при применении его для описания различных полипептидов, охарактеризованных в данном документе, означает полипептид, который был идентифицирован и отделен и/или выделен из клетки или клеточной культуры, из которой он был экспрессирован. Обычно выделенный полипептид будет получен по меньшей мере в результате одного этапа очистки. Термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, имеющих различные антигенные специфичности. Термин «рекомбинантный» означает, что антитела генерируются с помощью методов рекомбинантной нуклеиновой кислоты в экзогенных клетках-хозяевах.

Термин «специфическое связывание» или «специфически связывается» или «специфично для» конкретного антигена или эпитопа означает связывание, которое измеримо отличается от неспецифического взаимодействия. Специфическое связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы, которая обычно представляет собой молекулу сходной структуры, не обладая при этом активностью связывания. Например, специфическое связывание может быть определено путем конкуренции с контрольной молекулой, которая является сходной с мишенью.

Специфическое связывание для конкретного антигена или эпитопа может происходить, например, при наличии антитела, имеющего показатель KD для антигена или эпитопа, составляющий по меньшей мере около 10^{-9} M, по меньшей мере около 10^{-10} M, по меньшей мере около 10^{-11} M, по меньшей мере около 10^{-12} M, по меньшей мере около 10^{-13} M, по меньшей мере около 10^{-14} M, по меньшей мере около 10^{-15} M, где KD означает скорость диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Как правило, антитело, которое специфически связывает антиген, будет иметь показатель KD, который в 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 или более раз выше для контрольной молекулы относительно антигена или эпитопа.

Кроме того, специфическое связывание для конкретного антигена или эпитопа может происходить, например, при наличии антитела, имеющего показатель KA или Ka для антигена или эпитопа, являющийся по меньшей мере в 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5000 - в 10000 или более раз больше для эпитопа по сравнению с контролем, где KA или Ka означает скорость ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Аффинность связывания обычно измеряют с помощью поверхностного плазмонного резонанса (например, анализа Biacore) и проточной цитометрии с антиген-экспрессирующими клетками.

V. Антитела

Как обсуждается ниже, термин «антитело» применяется в целом. Как правило, традиционные структурные единицы антитела содержат тетрамер. Как правило, каждый тетрамер состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, каждая пара имеет одну «легкую» (как правило, имеющую молекулярную массу около 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (как правило, имеющую молекулярную массу около 50-70 кДа). Легкие цепи человека классифицируются как легкие цепи каппа и лямбда. Данное изобретение направлено на антитела, которые в целом основаны на классе IgG, имеющем несколько подклассов, включая, но не ограничиваясь этим, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В целом, IgG1, IgG2 и IgG4 применяются чаще, чем IgG3. Следует отметить, что IgG1 имеет разные аллотипы с полиморфизмами в положении 356 (D или E) и 358 (L или M). Последовательности, приведенные в данном документе, используют аллотип 356D/358M, однако другой аллотип также включен в данный документ. То есть любая последовательность, включающая Fc-домен IgG1, описанный в данном документе, может иметь 356E/358L, заменяющий аллотип 356D/358M.

Аминоконцевая часть каждой цепи включает вариабельную область от около 100 до 110 или более аминокислот, в первую очередь ответственную за распознавание антигена, обычно называемую в данной области техники и в данном документе «Fv-доменом» или «Fv- областью». В вариабельной области три петли собираются для каждого из V-доменов тяжелой цепи и легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта. Каждая из петель называется областью, определяющей комплементарность (далее называемой «CDR»), в которой изменение аминокислотной последовательности является наиболее значительным. Термин «вариабельный» относится к тому факту, что определенные сегменты вариабельной области сильно различаются по последовательности среди антител. Вариабельность в пределах вариабельной области распределена неравномерно. Напротив, V-области состоят из относительно инвариантных участков, называемых каркасными областями (FR) из 15-30 аминокислот, разделенных более короткими областями чрезмерной вариабельности, называемыми «гипервариабельными областями», каждая из которых имеет длину 9-15 аминокислот или более.

Каждый VH и VL состоит из трех гипервариабельных областей («определяющих комплементарность областей», «CDR») и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3 -FR4.

Гипервариабельная область обычно охватывает аминокислотные остатки примерно из аминокислотных остатков 24-34 (LCDR1; «L» обозначает легкую цепь), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3) в вариабельной области легкой цепи и примерно из 31-35B (HCDR1; «H» обозначает тяжелую цепь), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3) в вариабельной области тяжелой цепи; Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), и/или остатки, образующие гипервариабельную петлю (например, остатки 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) и 91-96 (LCDR3) в вариабельной области легкой цепи и 26-32 (HCDR1), 53-55 (HCDR2) и 96-101 (HCDR3) в вариабельной области тяжелой цепи; Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917. Специфические CDR по данному изобретению описаны ниже.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, точная нумерация и размещение CDR могут отличаться в разных системах нумерации. Однако следует понимать, что описание последовательности вариабельной области тяжелой цепи и/или вариабельной области легкой цепи включает в себя описание ассоциированных (присущих) CDR. Соответственно, описание каждой вариабельной области тяжелой цепи представляет собой описание vhCDR (например, vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3), а описание каждой вариабельной области легкой цепи представляет собой описание vlCDR (например, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3). Полезное сравнение нумерации CDR приведено ниже, см. Lafranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27 (1): 55-77 (2003):

	Кабат + Чотиа	IMGT	Кабат	AbM	Чотиа	Contact
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

В данном описании система нумерации по Кабату обычно применяется для обозначения остатка в вариабельном домене (приблизительно, остатки 1-107 вариабельной области легкой цепи и остатки 1-113 вариабельной области тяжелой цепи) и шарнира, а система нумерации EU - для Fc-областей (например, Kabat et al., выше (1991)).

В данном изобретении предлагается большое количество различных наборов CDR. В этом случае «полный набор CDR» включает в себя три вариабельных CDR легкой цепи и три вариабельных CDR тяжелой цепи, например, vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3, vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3. Соответственно, они могут быть частью большего вариабельного домена легкой или тяжелой цепи. Кроме того, как более полно указано в данном документе, вариабельные домены тяжелой цепи и вариабельные домены легкой цепи могут находиться на отдельных полипептидных цепях, когда применяется тяжелая и легкая цепь, или на одной полипептидной цепи в случае scFv-последовательностей.

CDR способствуют образованию антигенсвязывающего или, более конкретно, эпитопсвязывающего сайта антител. Термин «эпитоп» относится к детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом в вариабельной области молекулы антитела, известной как паратоп. Эпитопы представляют собой группы молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи сахаров, и обычно имеют специфические структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Один антиген может иметь более одного эпитопа.

Эпитоп может содержать аминокислотные остатки, непосредственно участвующие в связывании (также называемые иммунодоминантным компонентом эпитопа), и другие аминокислотные остатки, которые непосредственно не участвуют в связывании, такие как аминокислотные остатки, которые эффективно блокируются специфическим антигенсвязывающим пептидом; другими словами, аминокислотный остаток находится в зоне действия специфического антигенсвязывающего пептида.

Эпитопы могут быть конформационными или линейными. Конформационный эпитоп продуцируется пространственно сопоставленными аминокислотами из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, продуцируемый соседними аминокислотными остатками в полипептидной цепи. Конформационные и неконформационные эпитопы могут различаться тем, что в присутствии денатурирующих растворителей, связывание с первым, в отличие от второго, теряется.

Как правило, эпитоп включает по меньшей мере 3, а более характерно - по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Антитела, которые распознают один и тот же эпитоп, могут быть верифицированы с помощью простого иммуноанализа, демонстрирующего способность одного антитела блокировать связывание другого антитела с антигеном-мишенью, например «бининг». Как указано ниже, данное изобретение включает не только перечисленные в данном документе антигенсвязывающие домены и антитела, но и те, которые конкурируют за связывание с эпитопами, связанными с перечисленными антигенсвязывающими доменами.

Карбоксиконцевая часть каждой цепи определяет константную область, в первую очередь ответственную за эффекторную функцию. Kabat et al. собрали многочисленные первичные последовательности вариабельных областей тяжелых цепей и легких цепей. На основании степени сохранения последовательностей, они классифицировали отдельные первичные последовательности на последовательности CDR и последовательности каркаса, а также составили их перечень (см. SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E.A. Kabat et al., что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

В подклассе иммуноглобулинов IgG имеется несколько доменов иммуноглобулинов в тяжелой цепи. В контексте данного документа под термином «домен иммуноглобулина (Ig)» подразумевается область иммуноглобулина, имеющая отчетливую третичную структуру. В данном изобретении представляют интерес домены тяжелой цепи, в том числе константные домены тяжелой цепи (CH) и шарнирные домены. В контексте антител IgG каждый изотип IgG имеет три области CH. Соответственно, «CH»-домены в контексте IgG являются следующими: «CH1» относится к положениям 118-220 в соответствии с индексом EU, как по Кабату. «CH2» относится к положениям 237-340 в соответствии с индексом EU, как по Кабату, а «CH3» относится к положениям 341-447 в соответствии с индексом EU, как по Кабату. Как продемонстрировано в данном документе и описано ниже, варианты pI могут находиться в одной или большем количестве областей CH, а также в шарнирной области, обсуждаемой ниже.

Другим типом домена Ig тяжелой цепи является шарнирная область. В контексте данного документа под термином «шарнир» или «шарнирная область» или «шарнирная область антитела» или «шарнирная область иммуноглобулина» подразумевается гибкий полипептид, содержащий аминокислоты между первым и вторым константными доменами антитела. Структурно домен CH1 IgG заканчивается в EU-положении 220, а домен CH2 IgG начинается в EU-положении 237 остатка. Таким образом, для IgG, шарнир антитела в данном описании определен как включающий положения 221 (D221 в IgG1) - 236 (G236 в IgG1), при этом нумерация соответствует индексу EU, как по K Кабату. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, например, в контексте Fc-области, включен нижний шарнир, при этом «нижний шарнир» обычно относится к положениям 226 или 230.

Легкая цепь обычно содержит два домена: вариабельный домен легкой цепи (содержащий CDR легкой цепи и вместе с вариабельными доменами тяжелой цепи образующий Fv-область) и константную область легкой цепи (часто называемую CL или Cκ).

Другой областью, представляющей интерес для дополнительных замен, описанной ниже, является Fc-область.

A. Химерные и гуманизированные антитела

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела в данном изобретении могут быть получены из смеси разных видов, например, химерного антитела и/или гуманизированного антитела. Как правило, как «химерные антитела», так и «гуманизированные антитела» относятся к антителам, которые объединяют области более чем одного вида. Например, «химерные антитела» традиционно включают вариабельную область (области) от мыши (или крысы, в некоторых случаях) и константную область (области) от человека. «Гуманизированные антитела» обычно относятся к нечеловеческим антителам, у которых каркасные области вариабельного домена были заменены на последовательности, обнаруженные в антителах человека. Как правило, в гуманизированном антителе все антитело, кроме CDR, кодируется полинуклеотидом человеческого происхождения или является идентичным такому антителу, за исключением его CDR. CDR, некоторые или все из которых кодируются нуклеиновыми кислотами, происходящими из нечеловеческого организма, прививаются в каркас бета-листа вариабельной области антитела человека для создания антитела, специфичность которого определяется привитыми CDR. Создание таких антител описано, например, в WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321: 522-525, Verhoeyen et al., 1988, Science 239: 1534-1536, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. «Обратная мутация» выбранных акцепторных каркасных остатков в соответствующие донорные остатки часто требуется для восстановления аффинности, которая теряется в исходной привитой конструкции (US 5530101; US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 6180370; US 5859205; US 5821337; US 6054297; US 6407213, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Оптимально гуманизированное антитело также будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина, обычно области иммуноглобулина человека, и, таким образом, как правило, будет содержать Fc-область человека. Гуманизированные антитела также могут быть сгенерированы с использованием мышей с генетически сконструированной иммунной системой. Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20: 639-654, что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Разнообразные методы и способы гуманизации и изменения формы нечеловеческих антител хорошо известны в данной области техники (см. Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA), и ссылки, цитируемые в том документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Способы гуманизации включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные в Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al.,1988; Nature 332:323-329; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239:1534-1536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86:10029-33; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285-9, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4593-9; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4181-4185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321-8, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Гуманизация или другие способы снижения иммуногенности вариабельных областей нечеловеческого антитела могут включать способы изменения поверхности, как описано, например, в Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Акад. Sci. USA 91: 969-973, что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В определенных вариантах осуществления данного изобретения антитела по данному изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи из конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевой линии и/или вариабельную область легкой цепи из конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевой линии (с необязательными мутациями, как в большинстве случаев описано в данном документе). Например, такие антитела могут содержать или состоять из антитела человека, содержащего вариабельные области тяжелой или легкой цепи, которые являются «продуктом» или «получены из» конкретной последовательности зародышевой линии. Антитело человека, которое является «продуктом» или «полученным из» последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, можно идентифицировать как таковое путем сравнения аминокислотной последовательности антитела человека с аминокислотными последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека и выбора последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, которая наиболее близка по последовательности (то есть имеет наибольший % идентичности) к последовательности антитела человека. Антитело человека, которое является «продуктом» или «полученным из» конкретной последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, может содержать аминокислотные различия по сравнению с последовательностью зародышевой линии, например, из-за встречающихся в природе соматических мутаций или преднамеренного введения сайт-направленной мутации. Однако гуманизированное антитело, как правило, является по меньшей мере на 90% идентичным по аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека, и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют антитело как происходящее из последовательностей человека по сравнению с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии других видов (например, последовательностями зародышевой линии мыши) В определенных случаях гуманизированное антитело может быть по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% или даже по меньшей мере на 96, 97, 98 или 99% идентичным по аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии. Как правило, гуманизированное антитело, полученное из конкретной последовательности зародышевой линии человека, будет демонстрировать не более 10-20 аминокислотных отличий от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека. В некоторых случаях гуманизированное антитело может демонстрировать не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотных отличий с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии (опять же, до введения любого варианта, описанного в данном документе, то есть количество вариантов, как правило, является небольшим до введения вариантов по данному изобретению).

В одном варианте осуществления данного изобретения родительское антитело характеризуется зрелой аффинностью, как известно в данной области техники. Для гуманизации и созревания аффинности можно применять способы на основе структуры, например, как описано в USSN 11/004590. Для гуманизации и/или и созревания аффинности вариабельных областей антител можно применять способы на основе селекции, включая, но не ограничиваясь ими, способы, описанные в Wu et al., 1999, J. Mol.

Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759, все из которых включены в данный документе посредством ссылки в полном объеме. Другие способы гуманизации могут включать прививание только частей CDR, включая, но не ограничиваясь ими, способы, описанные в USSN 09/810,510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169: 1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169: 3076-3084, все из которых включены в данный документе посредством ссылки в полном объеме.

A. Специфические антитела анти-TIGIT

В данном изобретении предлагаются антигенсвязывающие домены, включая полноразмерные антитела, которые содержат ряд специфических, перечисленных наборов из 6 CDR и определенных вариабельных областей тяжелой цепи (vh, VH или V_H) и вариабельных областей легкой цепи (vl, VL или V_L), которые связываются с TIGIT.

В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее набор из шести CDR (vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3) из CPA.9.083.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL) из CPA.9.083.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3, связанные с константным доменом IgG IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее набор из шести CDR (vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3) из CPA.9.086.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг.3. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL) из CPA.9.086.H4(S241P), (VL) на Фиг.3, связанные с константным доменом IgG IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4 (S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее набор из шести CDR (vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3) из CHA.9.547.7.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг.3. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL) из CHA.9.547.7.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг.3, связанные с константным доменом IgG IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4 (S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее набор из шести CDR (vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3) из CHA.9.547.13.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг.3. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (VH) и вариабельный домен легкой цепи (VL) из CHA.9.547.13.H4(S241P), как продемонстрировано на Фиг.3, связанные с константным доменом IgG IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P).

Другие антитела анти-TIGIT, которые находят применение в комбинациях с антителами анти-PVRIG, как указано в данном документе, представлены на Фиг. 4 в публикации USSN 62/513916, озаглавленной «Антитела анти-TIGIT и способы их применения», поданной 1 июня 2017 года правопреемником Compugen, а также те, которые включены в Фиг. 3.

B. Дополнительные антитела анти-TIGIT для применения в комбинированной терапии

Также включены дополнительные антитела анти-TIGIT, которые можно примененять в комбинации с антителами анти-PVRIG и необязательно с антителами анти-PD-1, как указано в данном документе. Как более подробно обсуждается ниже, антитела анти-TIGIT проявляют особую эффективность в комбинации с антителами анти-PVRIG. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения альтернативные антитела анти-TIGIT применяются в комбинации с антителами анти-PVRIG, указанными в данном документе, и, в частности, либо с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), либо с CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в патенте США № 9499596 (включенного в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 21 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 22 (из USP 9499596), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). Кроме того, антитело анти-TIGIT, имеющее последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 29 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 30 (из USP 9499596), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4(S241P).

Аналогично, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO 2016/191643 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей антитела OMP-313M32) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 72 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 70 (из WO 2016/191643), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO 2017/053748 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 36 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 34 (из WO 2017/053748), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). Кроме того, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 36 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 35 (из WO 2017/053748), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). Кроме того, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 38 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 37 (из WO 2017/053748), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). Кроме того, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 40 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 39 (из WO 2017/053748), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В одном варианте осуществления данного изобртения антитела анти-TIGIT включают антитело Genentech, MTIG7192A, в данное время находящееся на этапе клинических исследований (*см.* во всемирной сети Интернет по адресу clintrials.gov/ct2/show/NCT02794571?term=MTIG7192A&rank=1). В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT MTIG7192A можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Аналогично, в одном варианте осуществления антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO2016/191643 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей антитела OMP-313M32), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 72 и последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 70 (из WO2016/191643), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В одном варианте осуществления данного изобртения антитела анти-TIGIT включают антитело Oncomed, OMP-313M32, в данное время находящееся на этапе клинических исследований (*см.* во всемирной сети Интернет по адресу clintrials.gov/ct2/show/NCT03119428?term=OMP-313M32&rank=1). В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT OMP-313M32 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Кроме того, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO 2016/028656 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей антител MEB125.31C6.A1.205 VH4/VL1 (VH of SEQ ID NO:127, VL последовательности SEQ ID NO: 130 с константным доменом IgG1 человека), MEB 125.31C6.A1.205 VH5/VL4 (VH SEQ ID NO: 128, VL последовательности SEQ ID NO: 133 и константной области IgG1 человека) и MEB125.31.C6, A1.205 VH5/VL3 (VH последовательности SEQ ID NO: 128, VL последовательности SEQ ID NO: 132 и константной области IgG1 человека)), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, анти-TIGIT антитело MEB125.31C6.A1.205 VH4/VL1 (VH последовательности SEQ ID NO: 127, VL последовательности SEQ ID NO: 130 с константным доменом IgG1 человека) (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, анти-TIGIT антитело MEB 125.31C6.A1.205 VH5/VL4 (VH последовательности SEQ ID NO: 128, VL последовательности SEQ ID NO: 133 и константная область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, анти-TIGIT антитело MEB125.31.C6.A1.205 VH5/VL3 (VH последовательности SEQ ID NO: 128, VL последовательности SEQ ID NO: 132 и константная область IgG1 человека (из WO2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 7, VL последовательности SEQ ID NO: 8 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с

CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 63, VL последовательности SEQ ID NO: 64 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 94, VL последовательности SEQ ID NO: 95 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 126, VL последовательности SEQ ID NO: 131 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 128, VL последовательности SEQ ID NO: 131 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 125, VL последовательности SEQ ID NO: 133 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 126, VL последовательности SEQ ID NO: 130 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 125, VL последовательности SEQ ID NO: 132 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 143, VL последовательности SEQ ID NO: 145 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 144, VL последовательности SEQ ID NO: 146 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 149, VL последовательности SEQ ID NO: 151 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее VH последовательности SEQ ID NO: 150, VL последовательности SEQ ID NO: 152 и константную область IgG1 человека (из WO 2016/028656), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Кроме того, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO 2017/030823 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO: перечисленных ниже), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 8 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 (из WO 2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 13 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 9 (из WO 2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 24 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 23 (из WO 2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 29 и вариабельную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 25 (из WO 2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 14, 15, 16, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80, и вариабельную последовательность тяжелой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 10, 11, 12, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 или 56 (из WO 2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 14, 15, 16, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80, и вариабельную последовательность тяжелой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 10, 11, 12, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 или 56 (из WO2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 30, 31 или 32, и вариабельную последовательность тяжелой цепи, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 26, 27, 28, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 или 112 (из WO2017/030823), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT включают антитело Merck, MK-7684, в данное время находящееся на этапе клинических исследований (*см.* во всемирной сети Интернет по адресу clintrials.gov/ct2/show/NCT02964013?term=MK-7684&rank=1). В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT MK-7684 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, как описано в патентной заявке США № 2016/0176963 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 6, 9, 11 или 13 и вариабельную последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10 или 12 (из US2016/0176963), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 6 и вариабельную последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 2, 3, 4 или 5 (из US2016/0176963), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 9 и вариабельную последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 7 или 8 (из US2016/0176963), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 11 и вариабельную последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 10 (из US2016/0176963), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, имеющее вариабельную последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 13 и вариабельную последовательность тяжелой цепи из SEQ ID NO: 12 (из US2016/0176963), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT включают антитело BMS, BMS-98620, в данное время находящееся на этапе клинических исследований (*см.* во всемирной сети Интернет по адресу clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913313?term=BMS-986207&rank=1). В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT BMS-98620 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT включают антитело Arcus Bio, AB154. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT AB154 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Кроме того, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO 2017/037707 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей из SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для антитела VSIG9#1 (SEQ ID NO: 7 VH и SEQ ID NO: 8 VL) и антитела 258-csl#4 (SEQ ID NO: 18 VH и SEQ ID NO: 19 VL). В частности, антитело анти-TIGIT VSIG9#1 (из WO2017/037707; SEQ ID NO: 7 VH и SEQ ID NO: 8 VL) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518. 1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 258-csl#4 (из WO2017/037707; SEQ ID NO: 18 VH и SEQ ID NO: 19 VL) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518 .1.H4 (S241P).

Кроме того, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации WO 2017/059095 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей, описанных в том документе. В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 13 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 12 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 14 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 15 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 9 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 10 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 11 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 26 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 99 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (it) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 100 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 97 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 98 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 101 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 102 и легкую цепь мз SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 103 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 104 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 90 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 91 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 93 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 94 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее тяжелую цепь из SEQ ID NO: 95 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь из SEQ ID NO: 96 и легкую цепь из SEQ ID NO: 92 (из WO 2017/059095), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). Кроме того, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, как описано в публикации WO 2016/106302 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей конкретных последовательностей, описанных в той публикации. В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10 или 12 (из WO 2016/106302), и последовательность легкой цепи из SEQ ID NO: 6, 9, 11 или 13 (из WO 2016/106302), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 22G2 (из WO 2016/106302) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4

(S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 11G11 (из WO 2016/106302) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 15A6 (из WO 2016/106302) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Кроме того, в одном варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в публикации патента США № 2017281764 (включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей, описанных в той публикации. В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 10 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 14 (из US 2017281764), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 18 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 22 (из US 2017281764), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 26 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 30 (из US 2017281764), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 35 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 37 (из US 2017281764), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 34 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 36 (из US 2017281764), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В другом варианте осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT, описанные в международной публикации патента № WO 2015/009856(включенной в данное описание посредством ссылки в полном объеме и конкретно для SEQ ID NO:, перечисленных ниже, и, в частности, для последовательностей, описанных в том документе (см. также международную публикацию патента № WO 2016/011264). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 15 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 13 (из WO 2015/009856), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, содержащее последовательность V_H из SEQ ID NO: 16 и последовательность V_L из SEQ ID NO: 14 (из WO 2015/009856), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, описанное в любом из следующих документов: заявка на патент США № 20170037133, международная публикация патента № WO 2017/048824; MBSA43 (коммерчески доступное от компании eBioscience), представляет собой антитело анти-TIGIT pab2197 или pab2196 (заявка на патент США № 2017/0081409), EOS084448, CASC-674 (доступное от компании Adimab LLC). В частности, антитело анти-TIGIT, как описано в заявке на патент США № 2017/0037133, можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT, как описано в международной публикации патента № WO 2017/048824, можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MBSA43 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT pab2197 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT pab2196 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT EOS084448 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT CASC-674 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, описанное в патенте США № 9713364 (включен в данное описание посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой PTZ-201 (ASP8374). В частности, антитело анти-TIGIT PTZ-201 (ASP8374) можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из mAb1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17, MAB18, 40 MAB19, MAB20 или MAB21, как описано в патенте США № 9713364. В частности, антитело анти-TIGIT MAB1 из патента США N 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB2 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB3 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB4 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB5 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB6 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB7 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB8 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB9 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB10 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB11 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB12 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB13 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB14 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB15 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB16 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB17 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB18 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB19 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB20 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT MAB21 из патента США № 9713364 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой 10A7, 1F4, 14A6, 28H5, 31C6, 15A6, 22G2, 11G11 и/или 10D7, содержание каждого из которых включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме. В частности, антитело анти-TIGIT 10À7 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 1F4 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 14A6 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 28H5 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 31C6 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 15A6 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 22G2 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 11G11 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P). В частности, антитело анти-TIGIT 10D7 можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, описанных в международной публикации патента WO 2016/028656, в полном объеме включенной в данный документ. В частности, антитела анти-TIGIT, представленные в международной публикации патента № WO 2016/028656 (и воспроизведенные в данном документе на Фиг. 3), можно комбинировать с CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) или CHA. 7.518.1.H4 (S241P).

Антитела анти-TIGIT, описанные в данном документе, могут найти применение в соответствии со способами трехкомпонентной комбинированной терапии по данному изобретению, которые помечены следующим образом. Такие антитела к TIGIT имеют ссылочные номера, например, «CPA.9.086». Они представляют комбинацию вариабельных тяжелых цепей и вариабельных легких цепей, как продемонстрировано, например, на Фиг. 3, при том понимании, что эти антитела включают две тяжелые цепи и две легкие цепи. «CPA.9.086.VH» относится к части вариабельной тяжелой цепи CPA. 9. 086, в то время как «CPA. 9. 086.VL» представляет собой вариабельную легкую цепь. «CPA. 9. 086.vhCDR1»,«CPA. 9. 086.vhCDR2»,«CPA. 9. 086.vhCDR3»,«CPA. 9. 086.vlCDR1»,«CPA. 9. 086.vlCDR2» и «CPA. 9. 086.vlCDR3”, относятся к указанным CDR. «CPA. 9. 086.HC» относится ко всей тяжелой цепи (например, вариабельный и константный домен) этой молекулы, а «CPA. 9. 086.LC» относится ко всей легкой цепи (например, вариабельный и константный домен) одной и той же молекулы. В целом, легкая цепь каппа человека применяется в данном изобретении для константного домена каждого фагового антитела (или антитела гуманизированной гибридомы), хотя в некоторых вариантах осуществления применяется константный домен легкой цепи лямбда. «CPA. 9. 086.H1» относится к полноразмерному антителу, содержащему вариабельные домены тяжелой и легкой цепи, в том числе константный домен IgG1 человека (следовательно, H1; IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 последовательности приведены на Фиг. 1, например). Соответственно, «CPA. 9. 086.H2» будет антителом, содержащим вариабельные домены СРА. 9. 086, связанные с IgG**2 ч**еловека**.** «СРА. 9. 086.Н3» будет антителом, содержащим вариабельные домены СРА. 9. 086, связанные с IgG**3 ч**еловека**.** а «СРА. 9. 086.Н4» будет антителом, содержащим вариабельные домены СРА. 9. 086, связанные с IgG**4 ч**еловека**.** Следует обратить внимание, что в некоторых случаях IgG человека могут иметь дополнительные мутации, такие как описаны ниже, и это может быть обозначено соотетствующим образом. Например, во многих вариантах осуществления данного изобретения в IgG4 человека может быть мутация S241P, и это может быть обозначено, например, как «СРА.9.086.Н4 (S241P)». Последовательность IgG4 человека с этим шарнирным вариантом S241P приведена на Фиг.1. Другими потенциальными вариантами являются IgG1 (N297A) (или другие варианты, которые устраняют гликозилирование в этом сайте и, таким образом, многие эффекторные функции, связанные со связыванием FcγRIIIa), и IgG1 (D265A), который уменьшает связывание с рецепторами FcγR. Антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении могут содержать любую из последовательностей доменов антитела к TIGIT. Антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении могут содержать любой из доменов, связывающих антиген TIGIT.

В данном изобретении дополнительно предлагаются вариабельные домены тяжелой и легкой цепи, а также полноразмерные тяжелые и легкие цепи.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагаются scFv, которые связываются с TIGIT, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, связанные с помощью линкера scFv, как описано выше. Домены VL и VH могут находиться в любой ориентации, например, от N- до С-конца «VH-линкер-VL» или «VL-линкер» VH». Они названы по их составных частях; например, «scFv-CPA. 9.086.VH-линкер-VL» или «scFv-CPA.9.086.VL-линкер-VH». Таким образом,«scFv-CPA.9.086» может быть в любой ориентации. Антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении могут содержать любые scFv, которые связываются с TIGIT. Антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении могут содержать любые scFv, которые связываются с TIGIT. Антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении могут включать в себя любой элемент из следующих:

CPA.9.018, CPA.9.018.VH, CPA.9.018.VL, CPA.9.018.HC, CPA.9.018.LC, CPA.9.018.H1, CPA.9.018.H2, CPA.9.018.H3, CPA.9.018.H4; CPA.9.018.H4(S241P); CPA.9.018.vhCDR1, CPA.9.018.vhCDR2, CPA.9.018.vhCDR3, CPA.9.018.vlCDR1, CPA.9.018.vlCDR2, CPA.9.018.vlCDR3 и scFv-CPA.9.018;

CPA.9.027, CPA.9.027.VH, CPA.9.027.VL, CPA.9.027.HC, CPA.9.027.LC, CPA.9.027.H1, CPA.9.027.H2, CPA.9.027.H3, CPA.9.027.H4; CPA.9.018.H4**(**S241P);

CPA.9.027.vhCDR1, CPA.9.027.vhCDR2, CPA.9.027.vhCDR3, CPA.9.027.vlCDR1, CPA.9.027.vlCDR2, CPA.9.027.vlCDR3 и scFv-CPA.9.027;

CPA.9.049, CPA.9.049.VH, CPA.9.049.VL, CPA.9.049.HC, CPA.9.049.LC, CPA.9.049.H1, CPA.9.049.H2, CPA.9.049.H3; CPA.9.049.H4; CPA.9.049.H4(S241P); CPA.9.049.vhCDR1, CPA.9.049.vhCDR2, CPA.9.049.vhCDR3, CPA.9.049.vlCDR1, CPA.9.049.vlCDR2, CPA.9.049.vlCDR3 и scFv-CPA.9.049;

CPA.9.057, CPA.9.057.VH, CPA.9.057.VL, CPA.9.057.HC, CPA.9.057.LC, CPA.9.057.H1, CPA.9.057.H2, CPA.9.057.H3; CPA.9.057.H4; CPA.9.057.H4(S241P); CPA.9.057.vhCDR1, CPA.9.057.vhCDR2, CPA.9.057.vhCDR3, CPA.9.057.vlCDR1, CPA.9.057.vlCDR2, CPA.9.057.vlCDR3 и scFv-CPA.9.057;

CPA.9.059, CPA.9.059.VH, CPA.9.059.VL, CPA.9.059.HC, CPA.9.059.LC, CPA.9.059.H1, CPA.9.059.H2, CPA.9.059.H3; CPA.9.059.H4; CPA.9.059.H4(S241P); CPA.9.059.vhCDR1, CPA.9.059.vhCDR2, CPA.9.059.vhCDR3, CPA.9.059.vlCDR1, CPA.9.059.vlCDR2, CPA.9.059.vlCDR3 и scFv-CPA.9.059;

CPA.9.083, CPA.9.083.VH, CPA.9.083.VL, CPA.9.083.HC, CPA.9.083.LC, CPA.9.083.H1, CPA.9.083.H2, CPA.9.083.H3; CPA.9.083.H4; CPA.9.083.H4(S241P); CPA.9.083.vhCDR1, CPA.9.083.vhCDR2, CPA.9.083.vhCDR3, CPA.9.083.vlCDR1, CPA.9.083.vlCDR2, CPA.9.083.vlCDR3 и scFv-CPA.9.083;

CPA.9.086, CPA.9.086.VH, CPA.9.086.VL, CPA.9.086.HC, CPA.9.086.LC, CPA.9.086.H1, CPA.9.086.H2, CPA.9.086.H3; CPA.9.086.H4; CPA.9.086.H4(S241P); CPA.9.086.vhCDR1, CPA.9.086.vhCDR2, CPA.9.086.vhCDR3, CPA.9.086.vlCDR1, CPA.9.086.vlCDR2, CPA.9.086.vlCDR3 и scFv-CPA.9.086;

CPA.9.089, CPA.9.089.VH, CPA.9.089.VL, CPA.9.089.HC, CPA.9.089.LC, CPA.9.089.H1, CPA.9.089.H2, CPA.9.089.H3; CPA.9.089.H4; CPA.9.089.H4(S241P); CPA.9.089.vhCDR1, CPA.9.089.vhCDR2, CPA.9.089.vhCDR3, CPA.9.089.vlCDR1, CPA.9.089.vlCDR2, CPA.9.089.vlCDR3 и scFv-CPA.9.089;

CPA.9.093, CPA.9.093.VH, CPA.9.093.VL, CPA.9.093.HC, CPA.9.093.LC, CPA.9.093.H1, CPA.9.093.H2, CPA.9.093.H3; CPA.9.093.H4; CPA.9.093.H4(S241P); CPA.9.093.vhCDR1, CPA.9.093.vhCDR2, CPA.9.093.vhCDR3, CPA.9.093.vlCDR1, CPA.9.093.vlCDR2, CPA.9.093.vlCDR3 и scFv-CPA.9.093;

CPA.9.101, CPA.9.101.VH, CPA.9.101.VL, CPA.9.101.HC, CPA.9.101.LC, CPA.9.101.H1, CPA.9.101.H2, CPA.9.101.H3; CPA.9.101.H4; CPA.9.101.H4(S241P); CPA.9.101.vhCDR1, CPA.9.101.vhCDR2, CPA.9.101.vhCDR3, CPA.9.101.vlCDR1, CPA.9.101.vlCDR2, CPA.9.101.vlCDR3 и scFv-CPA.9.101; а также

CPA.9.103, CPA.9.103.VH, CPA.9.103.VL, CPA.9.103.HC, CPA.9.103.LC,

CPA.9.103.H1, CPA.9.103.H2, CPA.9.103.H3; CPA.9.103.H4; CPA.9.103.H4(S241P); CPA.9.103.vhCDR1, CPA.9.103.vhCDR2, CPA.9.103.vhCDR3, CPA.9.103.vlCDR1, CPA.9.103.vlCDR2, CPA.9.103.vlCDR3 и scFv-CPA.9.103.

Кроме того, в данном изобретении предлагается ряду антител к CHA, которые представляют собой мышиные антитела, полученные из гибридом. Как хорошо известно в данной области техники, шесть CDR являются пригодными, когда их помещают либо в каркасные вариабельные области тяжелой и легкой цепи человека, либо когда вариабельные области тяжелой и легкой цепи гуманизированы. Соответственно, в данном изобретении предлагаются антитела, обычно полноразмерные или домены scFv, которые содержат следующие наборы CDR, последовательности которых продемонстрированы на Фиг. 3 и/или в перечне последовательностей:

CHA.9.536.1, CHA.9.536.1.VH, CHA.9.536.1.VL, CHA.9.536.1.HC, CHA.9.536.1.LC, CHA.9.536.1.H1, CHA.9.536.1.H2, CHA.9.536.1.H3; CHA.9.536.1.H4, CHA.9.536.1.H4(S241P), CHA.9.536.1.vhCDR1, CHA.9.536.1.vhCDR2, CHA.9.536.1.vhCDR3, CHA.9.536.1.vlCDR1, CHA.9.536.1.vlCDR2 и CHA.9.536.1.vhCDR3;

CHA.9.536.3, CHA.9.536.3.VH, CHA.9.536.3.VL, CHA.9.536.3.HC, CHA.9.536.3.LC, CHA.9.536.3.H1, CHA.9.536.3.H2, CHA.9.536.3.H3; CHA.9.536.3.H4, CHA.9.536.3.H4(S241P); CHA.9.536.3.vhCDR1, CHA.9.536.3.vhCDR2, CHA.9.536.3.vhCDR3, CHA.9.536.3.vlCDR1, CHA.9.536.3.vlCDR2 и CHA.9.536.3.vhCDR3;

CHA.9.536.4, CHA.9.536.4.VH, CHA.9.536.4.VL, CHA.9.536.4.HC, CHA.9.536.4.LC, CHA.9.536.4.H1, CHA.9.536.4.H2, CHA.9.536.4.H3; CHA.9.536.4.H4, CHA.9.536.4.H4(S241P), CHA.9.536.4.vhCDR1, CHA.9.536.4.vhCDR2, CHA.9.536.4.vhCDR3, CHA.9.536.4.vlCDR1, CHA.9.536.4.vlCDR2 и CHA.9.536.4.vhCDR3;

CHA.9.536.5, CHA.9.536.5.VH, CHA.9.536.5.VL, CHA.9.536.5.HC, CHA.9.536.5.LC, CHA.9.536.5.H1, CHA.9.536.5.H2, CHA.9.536.5.H3; CHA.9.536.5.H4, CHA.9.536.5.H4(S241P), CHA.9.536.5.vhCDR1, CHA.9.536.5.vhCDR2, CHA.9.536.5.vhCDR3, CHA.9.536.5.vlCDR1, CHA.9.536.5.vlCDR2 и CHA.9.536.5.vhCDR3;

CHA.9.536.6, CHA.9.536.6.VH, CHA.9.536.6.VL, CHA.9.536.6.HC, CHA.9.536.6.LC, CHA.9.536.6.H1, CHA.9.536.6.H2, CHA.9.536.6.H3; CHA.9.536.6.H4, CHA.9.536.6.vhCDR1, CHA.9.536.6.vhCDR2, CHA.9.536.6.vhCDR3, CHA.9.536.6.vlCDR1, CHA.9.536.6.vlCDR2 и CHA.9.536.6.vhCDR3;

CHA.9.536.7, CHA.9.536.7.VH, CHA.9.536.7.VL, CHA.9.536.7.HC, CHA.9.536.7.LC, CHA.9.536.7.H1, CHA.9.536.7.H2, CHA.9.536.7.H3; CHA.9.536.7.H4, CHA.9.536.5.H4(S241P); CHA.9.536.7.vhCDR1, CHA.9.536.7.vhCDR2, CHA.9.536.7.vhCDR3, CHA.9.536.7.vlCDR1, CHA.9.536.7.vlCDR2 и CHA.9.536.7.vhCDR3;

CHA.9.536.8, CHA.9.536.8.VH, CHA.9.536.8.VL, CHA.9.536.8.HC, CHA.9.536.8.LC, CHA.9.536.8.H1, CHA.9.536.8.H2, CHA.9.536.8.H3; CHA.9.536.8.H4, CHA.9.536.8.H4(S241P), CHA.9.536.8.vhCDR1, CHA.9.536.8.vhCDR2,

HA.9.536.8.vhCDR3, CHA.9.536.8.vlCDR1, CHA.9.536.8.vlCDR2 и CHA.9.536.8.vhCDR3;

CHA.9.560.1, CHA. 9,560,1VH, CHA. 9.560.1.VL, CHA. 9.560.1.HC, CHA. 9.560.1.LC, CHA. 9.560.1.H1, CHA. 9.560.1.H2, CHA. 9.560.1.H3; CHA. 9.560.1.H4, CHA. 9.560.1.H4 (S241P), CHA. 9.560.1.vhCDR1, CHA. 9.560.1.vhCDR2, CHA. 9.560.1.vhCDR3, CHA. 9.560.1.vlCDR1, CHA. 9.560.1.vlCDR2 и CHA. 9.560.1.vhCDR3;

CHA.9.560.3, CHA. 9.560. 3VH, CHA. 9.560. 3.VL, CHA. 9.560. 3.HC, CHA. 9.560. 3.LC, CHA. 9.560. 3.H1, CHA. 9.560. 3.H2, CHA. 9.560. 3.H3; CHA.9.560.3.H4, CHA.9.560.3.H4 (S241P); CHA. 9.560. 3.vhCDR1, CHA. 9.560. 3.vhCDR2, CHA. 9.560. 3.vhCDR3, CHA. 9.560. 3.vlCDR1, CHA. 9.560. 3.vlCDR2 и CHA. 9.560. 3.vhCDR3;

CHA.9.560.4, CHA. 9.560. 4VH, CHA. 9.560. 4.VL, CHA. 9.560. 4.HC, CHA. 9.560. 4.LC, CHA. 9.560. 4.H1, CHA. 9.560. 4.H2, CHA. 9.560. 4.H3; CHA.9.560.4.H4, CHA.9.560.4.H4 (S241P), CHA. 9.560. 4.vhCDR1, CHA. 9.560. 4.vhCDR2, CHA. 9.560. 4.vhCDR3, CHA. 9.560. 4.vlCDR1, CHA. 9.560. 4.vlCDR2 и CHA. 9.560. 4.vhCDR3;

CHA.9.560.5, CHA. 9.560. 5VH, CHA. 9.560. 5.VL, CHA. 9.560. 5.HC, CHA. 9.560. 5.LC, CHA. 9.560. 5.H1, CHA. 9.560. 5.H2, CHA. 9.560. 5.H3; CHA. 9.560. 5.H4, CHA. 9.560. 5.vhCDR1, CHA. 9.560. 5.vhCDR2, CHA. 9.560. 5.vhCDR3, CHA. 9.560. 5.vlCDR1, CHA. 9.560. 5.vlCDR2 и CHA. 9.560. 5.vhCDR3;

CHA.9.560.6, CHA. 9.560. 6VH, CHA. 9.560. 6.VL, CHA. 9.560. 6.HC, CHA. 9.560. 6.LC, CHA. 9.560. 6.H1, CHA. 9.560. 6.H2, CHA. 9.560. 6.H3; CHA.9.560.6.H4, CHA.9.560.6.H4 (S241P), CHA. 9.560. 6.vhCDR1, CHA. 9.560. 6.vhCDR2, CHA. 9.560. 6.vhCDR3, CHA. 9.560. 6.vlCDR1, CHA. 9.560. 6.vlCDR2 и CHA. 9.560. 6.vhCDR3;

CHA.9.560.7, CHA. 9.560. 7VH, CHA. 9.560. 7.VL, CHA. 9.560. 7.HC, CHA. 9.560. 7.LC, CHA. 9.560. 7.H1, CHA. 9.560. 7.H2, CHA. 9.560. 7.H3; CHA.9.560.7.H4; CHA.9.560.7.H4 (S241P); CHA. 9.560. 7.vhCDR1, CHA. 9.560. 7.vhCDR2, CHA. 9.560. 7.vhCDR3, CHA. 9.560. 7.vlCDR1, CHA. 9.560. 7.vlCDR2 и CHA. 9.560. 7.vhCDR3;

CHA.9.560.8, CHA. 9.560. 8VH, CHA. 9.560. 8.VL, CHA. 9.560. 8.HC, CHA. 9.560. 8.LC, CHA. 9.560. 8.H1, CHA. 9.560. 8.H2, CHA. 9.560. 8.H3; CHA.9.560.8.H4, CHA.9.560.8.H4 (S241P); CHA. 9.560. 8.vhCDR1, CHA. 9.560. 8.vhCDR2, CHA. 9.560. 8.vhCDR3, CHA. 9.560. 8.vlCDR1, CHA. 9.560. 8.vlCDR2 и CHA. 9.560. 8.vhCDR3;

CHA.9.546.1, CHA. 9. 546,1VH, CHA. 9. 546.1.VL, CHA. 9. 546.1.HC, CHA. 9. 546.1.LC, CHA. 9. 546.1.H1, CHA. 9. 546.1.H2, CHA. 9. 546.1.H3; CHA.9.546.1.H4, CHA.9.546.1.H4 (S241P), CHA. 9. 546.1.vhCDR1, CHA. 9. 546.1.vhCDR2, CHA. 9. 546.1.vhCDR3, CHA. 9. 546.1.vlCDR1, CHA. 9. 546.1.vlCDR2 и CHA. 9. 546.1.vhCDR3;

CHA.9.547.1, CHA. 9. 547,1VH, CHA. 9. 547.1.VL, CHA. 9. 547.1.HC, CHA. 9. 547.1.LC, CHA. 9. 547.1.H1, CHA. 9. 547.1.H2, CHA. 9. 547.1.H3; CHA.9.547.1.H4, CHA.9.547.1.H4 (S241P), CHA. 9. 547.1.vhCDR1, CHA. 9. 547.1.vhCDR2, CHA. 9. 547.1.vhCDR3, CHA. 9. 547.1.vlCDR1, CHA. 9. 547.1.vlCDR2 и CHA. 9. 547.1.vhCDR3;

CHA.9.547.2, CHA. 9. 547. 2VH, CHA. 9. 547. 2.VL, CHA. 9. 547. 2.HC, CHA. 9. 547. 2.LC, CHA. 9. 547. 2.H1, CHA. 9. 547. 2.H2, CHA. 9. 547. 2.H3; CHA.9.547.2.H4, CHA.9.547.2.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 2.vhCDR1, CHA. 9. 547. 2.vhCDR2, CHA. 9. 547. 2.vhCDR3, CHA. 9. 547. 2.vlCDR1, CHA. 9. 547. 2.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 2.vhCDR3;

CHA.9.547.3, CHA. 9. 547. 3VH, CHA. 9. 547. 3.VL, CHA. 9. 547. 3.HC, CHA. 9. 547. 3.LC, CHA. 9. 547. 3.H1, CHA. 9. 547. 3.H2, CHA. 9. 547. 3.H3; CHA.9.547.3.H4, CHA.9.547.3.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 3.vhCDR1, CHA. 9.547. 3.vhCDR2, CHA. 9. 547. 3.vhCDR3, CHA. 9. 547. 3.vlCDR1, CHA. 9. 547. 3.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 3.vhCDR3;

CHA.9.547.4, CHA. 9. 547. 4VH, CHA. 9. 547. 4.VL, CHA. 9. 547. 4.HC, CHA. 9.547. 4.LC, CHA. 9. 547. 4.H1, CHA. 9. 547. 4.H2, CHA. 9. 547. 4.H3; CHA.9.547.4.H4, CHA.9.547.4.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 4.vhCDR1, CHA. 9. 547. 4.vhCDR2, CHA. 9. 547. 4.vhCDR3, CHA. 9. 547. 4.vlCDR1, CHA. 9. 547. 4.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 4.vhCDR3;

CHA.9.547.6, CHA. 9. 547. 6 VH, CHA. 9. 547. 6.VL, CHA. 9. 547. 6.HC, CHA. 9. 547. 6.LC, CHA. 9. 547. 6.H1, CHA. 9. 547. 6.H2, CHA. 9. 547. 6.H3; CHA.9.547.6.H4, CHA.9.547.6.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 6.vhCDR1, CHA. 9. 547. 6.vhCDR2, CHA. 9. 547. 6.vhCDR3, CHA. 9. 547. 6.vlCDR1, CHA. 9. 547. 6.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 6.vhCDR3;

CHA.9.547.7, CHA. 9. 547. 7VH, CHA. 9. 547. 7.VL, CHA. 9. 547. 7.HC, CHA. 9. 547. 7.LC, CHA. 9. 547. 7.H1, CHA. 9. 547. 7.H2, CHA. 9. 547. 7.H3; CHA.9.547.7.H4, CHA.9.547.7.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 7.vhCDR1, CHA. 9. 547. 7.vhCDR2, CHA. 9. 547. 7.vhCDR3, CHA. 9. 547. 7.vlCDR1, CHA. 9. 547. 7.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 7.vhCDR3;

CHA.9.547.8, CHA. 9. 547. 8VH, CHA. 9. 547. 8.VL, CHA. 9. 547. 8.HC, CHA.9.547.8.LC, CHA. 9. 547. 8.H1, CHA. 9. 547. 8.H2, CHA. 9. 547. 8.H3; CHA.9.547.8.H4, CHA.9.547.8.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 8.vhCDR1, CHA. 9. 547. 8.vhCDR2, CHA. 9. 547. 8.vhCDR3, CHA. 9. 547. 8.vlCDR1, CHA. 9. 547. 8.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 8.vhCDR3;

CHA.9.547.9, CHA.9.547.9, CHA.9.547.9VH, CHA.9.547.9.VL, CHA.9. 547.9.HC, CHA.9.547.9.LC, CHA.9.547.9.H1, CHA.9.547.9.H2, CHA.9.547.9.H3; CHA.9.547.9.H4, CHA.9.547.9.H4, CHA.9.547.9.H4(S241P), CHA.9.547.9.H4(S241P), CHA.9.547.9.vhCDR1, CHA.9.547.9.vhCDR2, CHA.9.547.9.vhCDR3, CHA.9.547.9.vlCDR1, CHA.9.547.9.vlCDR2 и CHA.9.547.9.vhCDR3;

CHA.9.547.13, CHA.9.547.13, CHA.9.547. 13VH, CHA.9. 547.13.VL, CHA.9. 547.13.HC, CHA. 9.547.13.LC, CHA. 9.547.13.H1, CHA.9.547.13.H2, CHA.9. 547.13.H3; CHA.9.547.13.H4, CHA.9.547.13.H4, CHA.9.547.13.H4 (S241P), CHA.9.547.13.H4 (S241P), CHA. 9. 547.13.vhCDR1, CHA.9.547.13.vhCDR2, CHA.9.547. 13.vhCDR3, CHA. 9. 547.13.vlCDR1, CHA. 9. 547.13.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 13.vhCDR3;

CHA.9.541.1, CHA. 9. 541.1.VH, CHA. 9. 541.1.VL, CHA. 9. 541.1.HC, CHA. 9. 541.1.LC, CHA. 9. 541.1.H1, CHA. 9. 541.1.H2, CHA. 9. 541.1.H3; CHA.9.541.1.H4, CHA.9.541.1.H4 (S241P), CHA. 9. 541.1.vhCDR1, CHA. 9. 541.1.vhCDR2, CHA. 9. 541.1.vhCDR3, CHA. 9. 541.1.vlCDR1, CHA. 9. 541.1.vlCDR2 и CHA. 9.541.1.vhCDR3;

CHA.9.541.3, CHA. 9. 541. 3.VH, CHA. 9. 541. 3.VL, CHA. 9. 541. 3.HC, CHA. 9. 541. 3.LC, CHA. 9. 541. 3.H1, CHA. 9. 541. 3.H2, CHA. 9. 541. 3.H3; CHA.9.541.3.H4, CHA.9.541.3.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 3.vhCDR1, CHA. 9. 541. 3.vhCDR2, CHA. 9. 541. 3.vhCDR3, CHA. 9. 541. 3.vlCDR1, CHA. 9. 541. 3.vlCDR2 и CHA. 9.541. 3.vhCDR3;

CHA.9.541.4, CHA. 9. 541.4.VH, CHA. 9. 541. 4.VL, CHA. 9. 541. 4.HC, CHA. 9. 541. 4.LC, CHA. 9. 541. 4.H1, CHA. 9. 541. 4.H2, CHA. 9. 541. 4.H3; CHA.9.541.4.H4, CHA.9.541.4.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 4.vhCDR1, CHA. 9. 541. 4.vhCDR2, CHA. 9. 541. 4.vhCDR3, CHA. 9. 541. 4.vlCDR1, CHA. 9. 541. 4.vlCDR2 и CHA. 9.541. 4.vhCDR3;

CHA.9.541.5, CHA. 9. 541. 5.VH, CHA. 9. 541. 5.VL, CHA. 9. 541. 5.HC, CHA. 9. 541. 5.LC, CHA. 9. 541. 5.H1, CHA. 9. 541. 5.H2, CHA. 9. 541. 5.H3; CHA.9.541.5.H4, CHA.9.541.5.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 5.vhCDR1, CHA. 9. 541. 5.vhCDR2, CHA. 9. 541. 5.vhCDR3, CHA. 9. 541. 5.vlCDR1, CHA. 9. 541. 5.vlCDR2 и CHA. 9.541. 5.vhCDR3;

CHA.9.541.6, CHA. 9. 541. 6.VH, CHA. 9. 541. 6.VL, CHA. 9. 541. 6.HC, CHA. 9. 541. 6.LC, CHA. 9. 541. 6.H1, CHA. 9. 541. 6.H2, CHA. 9. 541.6.H3; CHA.9.541.6.H4, CHA.9.541.6.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 6.vhCDR1, CHA. 9. 541. 6.vhCDR2, CHA. 9. 541. 6.vhCDR3, CHA. 9. 541. 6.vlCDR1, CHA. 9. 541. 6.vlCDR2 и CHA. 9.541. 6.vhCDR3;

CHA.9.541.7, CHA. 9. 541. 7.VH, CHA. 9. 541. 7.VL, CHA. 9. 541. 7.HC, CHA. 9. 541. 7.LC, CHA. 9. 541. 7.H1, CHA. 9. 541. 7.H2, CHA. 9. 541. 7.H3; CHA.9.541.7.H4, CHA.9.541.7.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 7.vhCDR1, CHA. 9. 541. 7.vhCDR2, CHA. 9. 541. 7.vhCDR3, CHA. 9. 541. 7.vlCDR1, CHA. 9. 541. 7.vlCDR2 и CHA. 9.541. 7.vhCDR3; и

CHA.9.541.8, CHA. 9. 541. 8.VH, CHA. 9. 541. 8.VL, CHA. 9. 541. 8.HC, CHA. 9. 541. 8.LC, CHA. 9. 541. 8.H1, CHA. 9. 541. 8.H2, CHA. 9. 541. 8.H3; CHA.9.541.8.H4, CHA.9.541.8.H4 (S241P); CHA. 9. 541. 8vhCDR1, CHA. 9. 541. 8.vhCDR2, CHA. 9. 541. 8.vhCDR3, CHA. 9. 541. 8.vlCDR1, CHA. 9. 541. 8.vlCDR2, а также CHA. 9.541. 8.vhCDR3.

В случае scFv, содержащих CDR вышеуказанных антител, они помечены как scFv, которые включают scFv, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи с vhCDR, линкер и вариабельный домен легкой цепи с vlCDR, опять же, как указано выше в любой ориентации. Таким образом, изобретение включает применение scFv-CHA.9.536.3, scFv-CHA.9.536.4, scFv-CHA.9.536.5, scFv-CHA.9.536.7, scFv-CHA.9.536.8, scFv-CHA.9.560.1, scFv-CHA.9.560.3, scFv-CHA.9.560.4, scFv-CHA.9.560.5, scFv-CHA.9.560.6, scFv-CHA.9.560.7, scFv-CHA.9.560.8, scFv-CHA.9.546.1, scFv-CHA.9.547.1, scFv-CHA.9.547.2, scFv-CHA.9.547.3, scFv-CHA.9.547.4, scFv-CHA.9.547.6, scFv-CHA.9.547.7, scFv-CHA.9.547.8, scFv-CHA.9.547.9, scFv-CHA.9.547.13, scFv-CHA.9.541.1, scFv-CHA.9.541.3, scFv-CHA.9.541.4, scFv-CHA.9.541.5, scFv-CHA.9.541.6, scFv-CHA.9.541.7 и scFv-CHA.9.541.8.

Кроме того, CHA.9.543 связывается с TIGIT, но не блокирует взаимодействие TIGIT-PVR.

Как описано в данном документе, в изобретении дополнительно предлагается применение вариантов вышеуказанных компонентов (CPA и CHA), включая варианты в CDR, как указано выше. Таким образом, в данном изобретении предлагаются антитела, содержащие набор из 6 CDR, как указано в данном документе, которые могут содержать одно, два или три аминокислотные различия в наборе CDR, при условии, что антитело все еще связывается с TIGIT. В данной области техники известны пригодные анализы, такие как анализы Biacore, для тестирования антитела анти-TIGIT, которое содержит мутации, по сравнению с последовательностями CDR, описанными в данном документе.

Кроме того, в данном изобретении дополнительно предлагается применение вариантов вышеуказанных вариабельных тяжелых и легких цепей. В этом случае вариабельные тяжелые цепи могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичными последовательностям «VH» в данном изобретении и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Предлагаются вариабельные легкие цепи, которые могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «VL» в данном изобретении (и, в частности, CPA.9.086) и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. В этих вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении все еще связываются с TIGIT. В данной области техники известны пригодные анализы, такие как анализы Biacore, для тестирования антитела анти-TIGIT, которое содержит мутации, по сравнению с последовательностями CDR, описанными в данном документе.

Аналогичнім образом, предлагаются тяжелые и легкие цепи, которые на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны полноразмерным последовательностям «HC» и «LC» в данном изобретении (и, в частности, CPA.9.086) и/или содержат от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. В эти варианты осуществления данного изобретения включены вышеуказанные варианты до тех пор, пока антитело анти-TIGIT все еще связывается с TIGIT. В данной области техники известны пригодные анализы, такие как анализы Biacore, для тестирования антитела анти-TIGIT, которое содержит мутации, по сравнению с последовательностями CDR, описанными в данном документе.

Кроме того, каркасные области вариабельных тяжелых и вариабельных легких цепей антител либо CPA, либо CHA в данном изобретении могут быть гуманизированы (или, в случае антител CHA, «регуманизированы») в той степени, в которой могут быть выполнены альтернативные способы гуманизации), как известно в данной области техники (при необходимости в CDR генерируются случайные варианты), и, таким образом, могут быть созданы гуманизированные варианты цепей VH и VL, продемонстрированных на Фиг. 23 (и, в частности, CPA.9.086). Кроме того, гуманизированные вариабельные домены тяжелой и легкой цепи затем могут быть слиты с константными областями человека, такими как константные области от IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (включая IgG4 (S241P)).

В частности, как известно в данной области техники, цепи VH и VL мыши могут быть гуманизированы, как известно в данной области техники, например, с помощью программы IgBLAST на сайте NCBI, как описано в публикации Ye et al. Nucleic Acids Res. 41: W34-W40 (2013), включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме для способов гуманизации. IgBLAST анализирует мышиную последовательность VH и/или VL мыши и сравнивает ее с библиотекой известных последовательностей зародышевой линии человека. Как продемонстрировано в данном документе, для гуманизированных последовательностей, сгенерированных в данном изобретении, в качестве баз данных применяли гены VH человека IMGT (F + ORF, 273 последовательности зародышевой линии) и гены каппа VL человека IMGT (F + ORF, 74 последовательности зародышевой линии). Были выбраны типовые пять последовательностей CHA: CHA.9.536, CHA9.560, CHA.9.546, CHA.9.547 и CHA.9.541 (см. Фиг. 3). Для этого варианта гуманизации, зародышевая линия IGHV1-46 человека (аллель1) была выбрана для всех 5 в качестве акцепторной последовательности и области присоединения тяжелой цепи IGHJ4 (аллель1) человека (ген J). Для трех из четырех (CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1 и CHA.7.538_2) зародышевая линия человека IGKV1-39 (аллель 1) была выбрана в качестве акцепторной последовательности и легкой цепи человека IGKJ2 (аллель1) (ген J). Ген J был выбран из последовательностей области присоединения человека, собранных в IMGT®, международной информационной системе

ImMunoGeneTics, по адресу www.imgt.org. CDR были определены в соответствии с определением AbM (см. www.bioinfo.org.uk/abs/). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении включают TIGIT-связывающие участки или антигенсвязывающие домены, в которых последовательности V_H и V_L разных TIGIT-связывающих участков или антигенсвязывающих доменов могут быть «смешаны и подобраны» для создания других TIGIT-связывающих участков или антигенсвязывающих доменов. Связывание TIGIT с такими «смешанными и подобранными» антителами анти-TIGIT можно тестировать с помощью описанных выше анализов связывания. например, анализов ИФА или Biacore). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, когда цепи V_H и V_L являются смешанными и подобранными, последовательность V_H из конкретного спаривания V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_H. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения последовательность V_L из конкретного спаривания V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_L. Например, последовательности V_Hи V_L гомологичных антител являются особенно пригодными для смешивания и подбора.

Соответственно, антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении могут содержать аминокислотные последовательности CDR, выбранные из группы, состоящей из (a) последовательностей, перечисленных в данном документе; (b) последовательностей, которые отличаются от аминокислотных последовательностей CDR, указанных в (a), на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество аминокислотных замен; (c) аминокислотных последовательностей, имеющих 90% или более, 95% или более, 98% или более, или 99% или более идентичности с последовательностями, указанными в (a) или (b); (d) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность, кодируемую полинуклеотидом, имеющим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислоты, как указано в данном документе. В частности, антитело анти-TIGIT может содержать антигенсвязывающий домен из антитела CPA.9.086, которое может иметь последовательности, выбранные из (a), (b), (c) или (d).

Кроме того, в определение антител анти-TIGIT для применения в данном изобретении включены антитела, содержащие TIGIT-связывающие домены, которые имеют идентичность со связывающими доменам из TIGIT-антител, перечисленных в данном документе. То есть в определенных вариантах осуществления данного изобрентения антитело анти-TIGIT по данному изобретению содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые идентичны всем или части связывающих доменов из аминокислотных последовательностей анти-TIGIT предпочтительных антител анти-TIGIT, соответственно, при этом указанные антитела сохраняют желаемые функциональные свойства родительских антител анти-TIGIT. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, совместно используемых последовательностями (то есть,% гомологии = количество идентичных положений / общее количество положений X 100), принимая во внимание количество гэпов и длину каждого гэпа, который необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с помощью математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах ниже.

Процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с помощью алгоритма E. Meyers и W. Miller (*Comput. Appl. Biosci., 4:* 11-17 (1988)), который включен в программу ALIGN (версия 2.0), с применением таблицы веса остатков PAM120, длины гэпа 12 и штрафа за гэп в послдедовательности 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с помощью алгоритма Needleman и Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48: 444-453 (1970)), который включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (имеется в продаже), с применением либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, вес гэпа 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и штраф за удлинение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В целом, процент идентичности для сравнения между TIGIT-связывающими доменами или антигенсвязывающими доменами составляет по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. Процент идентичности может быть вдоль всей аминокислотной последовательности, например, всей тяжелой или легкой цепи или вдоль части цепей. Например, в определения антител анти-TIGIT для применения в данном изобретении включены антитела, TIGIT-связывающая часть или антигенсвязывающие домены которых имеют идентичность вдоль всей вариабельной области (например, когда идентичность составляет 95% или 98% идентичности вдоль вариабельных областей), или вдоль всей константной области, или вдоль только Fc-области. В частности, антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении включают антитела, которые имеют TIGIT-связывающую часть или антигенсвязывающие домены, имеющие процент идентичности с антителом CPA.9.086 по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

Кроме того, также включены последовательности, которые могут иметь идентичные CDR, но в тоже время быть измененными в каркасных частях вариабельного домена (или всей тяжелой или легкой цепи). Например, антитела анти-TIGIT для применения в данном изобретении включают антитела с CDR, идентичные тем, которые продемонстрированы на Фиг. 3, но идентичность которых вдоль вариабельной области может быть ниже, например, с процентом идентичности 95% или 98%. В частности, в данном изобретении предлагается применение антител анти-TIGIT, которые имеют TIGIT-связывающие части или антигенсвязывающие домены, CDR которых идентичны CPA.9.086, но каркасные области которых идентичны CPA.9.086 на 95 или 98%.

C. Антитела анти-TIGIT в комбинации с антителами анти-PD-1

В другом варианте осуществления данного изобретени предлагаются комбинации антител анти-TIGIT по данному изобретению и антител анти-PD-1. Существует два одобренных антитела анти-PD-1, пембролизумаб (Кейтруда (Keytruda®)) и ниволумаб (Опдиво (Opdivo®)) и многие другие, находящиеся на этапе клинических исследований, которые можно применять в комбинации с антителами анти-TIGIT по данному изобретению.

Соответственно, в данном изобретении предлагаются специфические комбинации: CPA.9.083.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3F, с пембролизумабом; CPA.9.083.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3F, с ниволумабом; CPA.9.086.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3G, с пембролизумабом; CPA.9.086.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3G, с ниволумабом; CHA.9.547.7H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 4HH, с пембролизумабом; CHA.9.547.7H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3HH, с ниволумабом; CHA.9.547.13.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3VV, с пембролизумабом, и CHA.9.547.13.H4 (S241P), как продемонстрировано на Фиг. 3VV, с ниволумабом; все из Фиг. 4 публикации USSN 62/513916, имеющей название «Антитела анти-TIGIT и способы их применения», поданной 1 июня 2017 года правопреемником Compugen. Другие антитела анти-TIGIT, которые можно комбинировать с антителами анти PD-1, также представлены на Фиг. 3.

D. Специфические антитела анти-PVRIG

В данном изобретении предлагаются антигенсвязывающие домены, включая полноразмерные антитела, которые содержат ряд специфических, перечисленных наборов из 6 CDR и определенных вариабельных областей тяжелой цепи (vh, VH или V_H) и вариабельных областей легкой цепи (vl, VL или V_L), которые связываются с PVRIG.

В одном варианте осуществления изобретения анти - PVRIG антитело представляет собой антитело, содержащее набор из шести CDR, (vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3) от CHA.7.518.1.H4 (S241P), как показано на Фиг.5. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи (vh) и вариабельный домен легкой цепи (vl) из CHA.7.518.1.H4(S241P), как продемонстрировано на Фиг. 5, связанные с константным доменом IgG IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. В одном варианте осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело анти-PVRIG, как продемонстрировано на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В частности, можно применять 2H6 антитело анти-PVRIG согласно публикации Zhu et al., WO2017/041004, специально включенной в данное описание посредством ссылки, которое имеет vhCDR1 SEQ ID NO: 6, vhCDR2 SEQ ID NO: 7, vhCDR3 SEQ ID NO: 8, vlCDR1 SEQ ID NO: 9, vlCDR2 SEQ ID NO: 10 и vhCDR3 SEQ ID NO: 11 из WO2017/041004. 2H6 антитело анти-PVRIG согласно публикации Zhu et al., имеет вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий SEQ ID NO: 6, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий SEQ ID NO: 3, который может быть связан с константным доменом IgG из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. Все SEQ ID в этом параграфе взяты из WO2017/041004 и также представлены на Фиг. 5.

В частности, можно применять 334M5 антитело анти-PVRIG из публикации WO20180/017864, специально включенной в данное описание посредством ссылки, которое имеет vhCDR1 SEQ ID NO: 31, vhCDR2 SEQ ID NO: 32, vhCDR3 SEQ ID NO. 33: vlCDR1 SEQ ID NO: 26, vlCDR2 SEQ ID NO: 27 и vhCDR3 SEQ ID NO: 28 из WO2018/017864. 334M5 антитело анти-PVRIG из WO2018/017864 имеет вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий SEQ ID NO: 30, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий SEQ ID NO: 25, который может быть связан с константным доменом IgG из IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и IgG4 (S241P) человека. Все SEQ ID в этом параграфе взяты из WO2018/017864 и также представлены на Фиг. 5.

E. Дополнительные антитела анти-PVRIG

Антитела к PVRIG, которые могут найти применение в соответствии с трехкомпонентными комбинациями по данному изобретению, обозначены следующим образом. Эти антитела анти-PVRIG, описанные в данном документе, обозначены следующим образом. Антитела к PVRIG имеют ссылочные номера, например «CPA.7.013». Они представляют комбинацию вариабельных тяжелых цепей и вариабельных легких цепей, как продемонстрировано на Фиг. 63, например.

«CPA.7.013.VH» относится к части вариабельной тяжелой цепи CPA.7.013, тогда как «CPA.7.013.VL» представляет собой вариабельную легкую цепь. «CPA.7.013.vhCDR1», «CPA.7.013.vhCDR2», «CPA.7.013.vhCDR3», «CPA.7.013.vlCDR1», «CPA.7.013.vlCDR2» и «CPA.7.013.vlCDR3», относится к CDR, которые указаны. «CPA.7.013.HC» относится ко всей тяжелой цепи (например, вариабельный и константный домен) этой молекулы, а «CPA.7.013.LC» относится ко всей легкой цепи (например, вариабельный и константный домен) одной и той же молекулы. «CPA.7.013.H1» относится к полноразмерному антителу, содержащему вариабельные домены тяжелой и легкой цепи, в том числе константный домен IgG**1 ч**еловека (следовательно, H1; IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, как продемонстрировано на **Ф**иг. 1, например). Соответственно, «CPA.7.013.H2» будет антителом, содержащим вариабельные домены CPA.7.013, связанные с IgG**2 ч**еловека. «CPA.7.013.H3» будет антителом, содержащим вариабельные домены CPA.7.013, связанные с IgG**3 ч**еловека**,** а «CPA.7.013.H4» будет антителом, содержащим вариабельные домены CPA.7.013, связанные с IgG**4 ч**еловека**.**

Антитела к PVRIG, которые могут найти применение в соответствии с трехкомпонентными комбинациями по данному изобретению, обозначены следующим образом. Указанные антитела имеют ссылочные номера, например, «CHA.7.518.1». Они представляют комбинацию вариабельных тяжелых цепей и вариабельных легких цепей, как продемонстрировано, например, на **Ф**иг. 5 и на **Ф**иг. 63, при том понимании, что эти антитела включают две тяжелые цепи и две легкие цепи. «CPA. 7.518.1.VH» относится к части вариабельной тяжелой цепи CPA. 7.518.1, в то время как «CPA.7.518.1.VL» представляет собой вариабельную легкую цепь.. «CPA. 7.518.1.vhCDR1», «CPA.7.518.1.vhCDR2», «CPA. 7.518.1.vhCDR3», «CPA. 7.518.1.vlCDR1», «CPA. 7.518.1.vlCDR2» и «CPA. 7.518.1.vlCDR3», относятся к указанным CDR. «CPA. 7.518.1.HC» относится ко всей тяжелой цепи (например, вариабельный и константный домен) этой молекулы, а «CPA. 7.518.1.LC» относится ко всей легкой цепи (например, вариабельный и константный домен) одной и той же молекулы. В целом, легкая цепь каппа человека прииеняется в данном изобретении для константного домена каждого фагового антитела (или антитела гуманизированной гибридомы), хотя в некоторых вариантах осуществления данного изобретения применяется константный домен легкой цепи лямбда. «CPA. 7.518.1.H1» относится к полноразмерному антителу, содержащему вариабельные домены тяжелой и легкой цепи, в том числе константный домен IgG**1 ч**еловека (следовательно, H1; IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, как продемонстрировано на **Ф**иг. 1, например). Соответственно, «CPA. 7.518.1.H2» будет антителом, содержащим вариабельные домены CPA. 7.518.1, связанные с IgG**2 ч**еловека**.** «CPA. 7.518.1.H3» будет антителом, содержащим вариабельные домены CPA. 7.518.1, связанные с IgG**3** **человека.** а «CPA. 7.518.1.H4» будет антителом, содержащим вариабельные домены CPA. 7.518.1, связанные с IgG**4** **человека.** Следует обратить внимание, что в некоторых случаях IgG человека могут иметь дополнительные мутации, такие как описаны ниже, и это может быть обозначено соотетствующим образом. Например, во многих вариантах осуществления данного изобретения в IgG4 человека может быть мутация S241P, и это может быть обозначено как «CPA. 7.518.1.H4 (S241P)», например. Последовательность IgG4 человека с этим шарнирным вариантом S241P приведена на Фиг.1. Другими потенциальными вариантами являются IgG1 (N297A) (или другие варианты, которые устраняют гликозилирование в этом сайте и, таким образом, многие эффекторные функции, связанные со связыванием FcγRIIIa), и IgG1 (D265A), который уменьшает связывание с рецепторами FcγR. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать любую из последовательностей антитела к PVRIG. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать любую из последовательностей домена, связывающего антиген PVRIG.

В данном изобретении дополнительно предлагаются вариабельные домены тяжелой и легкой цепи, а также полноразмерные тяжелые и легкие цепи, любые из которых можно применять в качестве части антител анти-PVRIG для применения в соответствии с данным изобретением.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения предлагаются scFv, которые связываются с PVRIG, содержащие вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, связанные с помощью линкера scFv, как описано выше. Домены VL и VH могут находиться в любой ориентации, например, от N- до C-конца «VH-линкер-VL» или «VL-линкер» VH». Они названы по их составных частях; например, «scFv-CHA.7.518.1VH-линкер-VL» или «scFv-CPA». 7.518.1.VL-линкер-VH». Таким образом, «scFv-CPA. 7.518.1» может быть в любой ориентации. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать scFv, который связывается с PVRIG.

В данном изобретении предлагаются антигенсвязывающие домены, включая полноразмерные антитела, которые содержат ряд специфических, перечисленных наборов из 6 CDR Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать любой из наборов 6 CDR из последовательностей антител к PVRIG, представленных в данном документе.

В данном изобретении дополнительно предлагаются вариабельные домены тяжелой и легкой цепи, а также полноразмерные тяжелые и легкие цепи.

Во многих вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении являются антителами человека (полученными из фага) и блокируют связывание PVRIG и PVLR2. Антитела анти-PVRIG по данному изобретению могут содержать последовательность антитела к PVRIG и/или антигенсвязывающего домена, способную как связывать, так и блокировать взаимодействие рецептор-лиганд. Антитело анти-PVRIG может содержать CDR из последовательности антитела к PVRIG, способной как связывать, так и блокировать взаимодействие рецептор-лиганд. Антитела к CPA, а также последовательности CDR, которые связывают и блокируют взаимодействие рецептор-лиганд, являются такими, как показано ниже, с указанием их компонентов, последовательности для которых приведены на Фиг. 63:

CPA.7.001, CPA.7.001.VH, CPA.7.001.VL, CPA.7.001.HC, CPA.7.001.LC and CPA.7.001.H1, CPA.7.001.H2, CPA.7.001.H3, CPA.7.001.H4; CPA.7.001.vhCDR1, CPA.7.001.vhCDR2, CPA.7.001.vhCDR3, CPA.7.001.vlCDR1, CPA.7.001.vlCDR2 и CPA.7.001.vlCDR3;

CPA.7.003, CPA.7.003.VH, CPA.7.003.VL, CPA.7.003.HC, CPA.7.003.LC, CPA.7.003.H1, CPA.7.003.H2, CPA.7.003.H3, CPA.7.003.H4; CPA.7.003.vhCDR1, CPA.7.003.vhCDR2, CPA.7.003.vhCDR3, CPA.7.003.vlCDR1, CPA.7.003.vlCDR2 и CPA.7.003.vlCDR3;

CPA.7.004, CPA.7.004.VH, CPA.7.004.VL, CPA.7.004.HC, CPA.7.004.LC, CPA.7.004.H1, CPA.7.004.H2, CPA.7.004.H3 CPA.7.004.H4; CPA.7.004.vhCDR1, CPA.7.004.vhCDR2, CPA.7.004.vhCDR3, CPA.7.004.vlCDR1, CPA.7.004.vlCDR2 и CPA.7.004.vlCDR3;

CPA.7.006, CPA.7.006.VH, CPA.7.006.VL, CPA.7.006.HC, CPA.7.006.LC, CPA.7.006.H1, CPA.7.006.H2, CPA.7.006.H3 CPA.7.006.H4; CPA.7.006.vhCDR1, CPA.7.006.vhCDR2, CPA.7.006.vhCDR3, CPA.7.006.vlCDR1, CPA.7.006.vlCDR2 и CPA.7.006.vlCDR3;

CPA.7.008, CPA.7.008.VH, CPA.7.008.VL, CPA.7.008.HC, CPA.7.008.LC, CPA.7.008.H1, CPA.7.008.H2, CPA.7.008.H3 CPA.7.008.H4; CPA.7.008.vhCDR1, CPA.7.008.vhCDR2, CPA.7.008.vhCDR3, CPA.7.008.vlCDR1, CPA.7.008.vlCDR2 и CPA.7.008.vlCDR3;

CPA.7.009, CPA.7.009.VH, CPA.7.009.VL, CPA.7.009.HC, CPA.7.009.LC, CPA.7.009.H1, CPA.7.009.H2, CPA.7.009.H3 CPA.7.009.H4; CPA.7.009.vhCDR1, CPA.7.009.vhCDR2, CPA.7.009.vhCDR3, CPA.7.009.vlCDR1, CPA.7.009.vlCDR2 и CPA.7.009.vlCDR3;

CPA.7.010, CPA.7.010.VH, CPA.7.010.VL, CPA.7.010.HC, CPA.7.010.LC, CPA.7.010.H1, CPA.7.010.H2, CPA.7.010.H3 CPA.7.010.H4; CPA.7.010.vhCDR1, CPA.7.010.vhCDR2, CPA.7.010.vhCDR3, CPA.7.010.vlCDR1, CPA.7.010.vlCDR2 и CPA.7.010.vlCDR3;

CPA.7.011, CPA.7.011.VH, CPA.7.011.VL, CPA.7.011.HC, CPA.7.011.LC, CPA.7.011.H1, CPA.7.011.H2, CPA.7.011.H3 CPA.7.011.H4; CPA.7.011.vhCDR1, CPA.7.011.vhCDR2, CPA.7.011.vhCDR3, CPA.7.011.vlCDR1, CPA.7.011.vlCDR2 и CPA.7.011.vlCDR3;

CPA.7.012, CPA.7.012.VH, CPA.7.012.VL, CPA.7.012.HC, CPA.7.012.LC, CPA.7.012.H1, CPA.7.012.H2, CPA.7.012.H3 CPA.7.012.H4; CPA.7.012.vhCDR1, CPA.7.012.vhCDR2, CPA.7.012.vhCDR3, CPA.7.012.vlCDR1, CPA.7.012.vlCDR2 и CPA.7.012.vlCDR3;

CPA.7.013, CPA.7.013.VH, CPA.7.013.VL, CPA.7.013.HC, CPA.7.013.LC, CPA.7.013.H1, CPA.7.013.H2, CPA.7.013.H3 CPA.7.013.H4; CPA.7.013.vhCDR1, CPA.7.013.vhCDR2, CPA.7.013.vhCDR3, CPA.7.013.vlCDR1, CPA.7.013.vlCDR2 и CPA.7.013.vlCDR3;

CPA.7.014, CPA.7.014.VH, CPA.7.014.VL, CPA.7.014.HC, CPA.7.014.LC, CPA.7.014.H1, CPA.7.014.H2, CPA.7.014.H3 CPA.7.014.H4; CPA.7.014.vhCDR1, CPA.7.014.vhCDR2, CPA.7.014.vhCDR3, CPA.7.014.vlCDR1, CPA.7.014.vlCDR2 и CPA.7.014.vlCDR3;

CPA.7.015, CPA.7.015.VH, CPA.7.015.VL, CPA.7.015.HC, CPA.7.015.LC, CPA.7.015.H1, CPA.7.015.H2, CPA.7.015.H3 CPA.7.015.H4; CPA.7.015.vhCDR1, CPA.7.015.vhCDR2, CPA.7.015.vhCDR3, CPA.7.015.vlCDR1, CPA.7.015.vlCDR2 и CPA.7.015.vlCDR3;

CPA.7.017, CPA.7.017.VH, CPA.7.017.VL, CPA.7.017.HC, CPA.7.017.LC, CPA.7.017H1, CPA.7.017.H2, CPA.7.017.H3 CPA.7.017.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.000171.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.vlCDR1, CPA.7.017.vlCDR2 и CPA.7.017.vlCDR3;

CPA.7.018, CPA.7.018.VH, CPA.7.018.VL, CPA.7.018.HC, CPA.7.018.LC, CPA.7.018.H1, CPA.7.018.H2, CPA.7.018.H3 CPA.7.018.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.017.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.vlCDR1, CPA.7.017.vlCDR2 и CPA.7.017.vlCDR3;

CPA.7.019, CPA.7.019.VH, CPA.7.019.VL, CPA.7.019.HC, CPA.7.019.LC, CPA.7.019.H1, CPA.7.019.H2, CPA.7.019.H3 CPA.7.019.H4; CPA.7.019.vhCDR1, CPA.7.019.vhCDR2, CPA.7.019.vhCDR3, CPA.7.019.vlCDR1, CPA.7.019.vlCDR2 и

CPA.7.019.vlCDR3;

CPA.7.021, CPA.7.021.VH, CPA.7.021.VL, CPA.7.021.HC, CPA.7.021.LC, CPA.7.021.H1, CPA.7.021.H2, CPA.7.021.H3 CPA.7.021.H4; CPA.7.021.vhCDR1, CPA.7.021.vhCDR2, CPA.7.021.vhCDR3, CPA.7.021.vlCDR1, CPA.7.021.vlCDR2 и CPA.7.021.vlCDR3;

CPA.7.022, CPA.7.022.VH, CPA.7.022.VL, CPA.7.022.HC, CPA.7.022.LC, CPA.7.022.H1, CPA.7.022.H2, CPA.7.022.H3 CPA.7.022.H4; CPA.7.022.vhCDR1, CPA.7.022.vhCDR2, CPA.7.002201.vhCDR3, CPA.7.022.vlCDR1, CPA.7.022.vlCDR2 и CPA.7.022.vlCDR3;

CPA.7.023, CPA.7.023.VH, CPA.7.023.VL, CPA.7.023.HC, CPA.7.023.LC, CPA.7.023.H1, CPA.7.023.H2, CPA.7.023.H3 CPA.7.023.H4; CPA.7.023.vhCDR1, CPA.7.023.vhCDR2, CPA.7.023.vhCDR3, CPA.7.023.vlCDR1, CPA.7.023.vlCDR2 и CPA.7.023.vlCDR3;

CPA.7.024, CPA.7.024.VH, CPA.7.024.VL, CPA.7.024.HC, CPA.7.024.LC, CPA.7.024.H1, CPA.7.024.H2, CPA.7.024.H3 CPA.7.024.H4; CPA.7.024.vhCDR1, CPA.7.024.vhCDR2, CPA.7.024.vhCDR3, CPA.7.024.vlCDR1, CPA.7.024.vlCDR2 и CPA.7.024.vlCDR3;

CPA.7.033, CPA.7.033.VH, CPA.7.033.VL, CPA.7.033.HC, CPA.7.033.LC, CPA.7.033.H1, CPA.7.033.H2, CPA.7.033.H3 CPA.7.033.H4; CPA.7.033.vhCDR1, CPA.7.033.vhCDR2, CPA.7.033.vhCDR3, CPA.7.033.vlCDR1, CPA.7.033.vlCDR2 и CPA.7.033.vlCDR3;

CPA.7.034, CPA.7.034.VH, CPA.7.034.VL, CPA.7.034.HC, CPA.7.034.LC, CPA.7.034.H1, CPA.7.034.H2, CPA.7.034.H3 CPA.7.034.H4; CPA.7.034.vhCDR1, CPA.7.034.vhCDR2, CPA.7.034.vhCDR3, CPA.7.034.vlCDR1, CPA.7.034.vlCDR2 и CPA.7.034.vlCDR3;

CPA.7.036, CPA.7.036.VH, CPA.7.036.VL, CPA.7.036.HC, CPA.7.036.LC, CPA.7.036.H1, CPA.7.036.H2, CPA.7.036.H3 CPA.7.036.H4; CPA.7.036.vhCDR1, CPA.7.036.vhCDR2, CPA.7.036.vhCDR3, CPA.7.036.vlCDR1, CPA.7.036.vlCDR2 и CPA.7.036.vlCDR3;

CPA.7.040, CPA.7.040.VH, CPA.7.040.VL, CPA.7.040.HC, CPA.7.040.LC, CPA.7.040.H1, CPA.7.040.H2, CPA.7.040.H3 и CPA.7.040. H4; CPA.7.040.vhCDR1, CPA.7.040.vhCDR2, CPA.7.040.vhCDR3, CPA.7.040.vlCDR1, CPA.7.040.vlCDR2 и CPA.7.040.vlCDR3;

CPA.7.046, CPA.7.046.VH, CPA.7.046.VL, CPA.7.046.HC, CPA.7.046.LC, CPA.7.046.H1, CPA.7.046.H2, CPA.7.046.H3 CPA.7.046.H4; CPA.7.046.vhCDR1, CPA.7.046.vhCDR2, CPA.7.046.vhCDR3, CPA.7.046.vlCDR1, CPA.7.046.vlCDR2 и CPA.7.046.vlCDR3;

CPA.7.047, CPA.7.047.VH, CPA.7.047.VL, CPA.7.047.HC, CPA.7.047.LC, CPA.7.047.H1, CPA.7.047.H2, CPA.7.047.H3 CPA.7.047.H4; CPA.7.047.vhCDR1, CPA.7.047.vhCDR2, CPA.7.047.vhCDR3, CPA.7.047.vlCDR1, CPA.7.004701.vlCDR2 и CPA.7.047.vlCDR3;

CPA.7.049, CPA.7.049.VH, CPA.7.049.VL, CPA.7.049.HC, CPA.7.049.LC, CPA.7.049.H1, CPA.7.049.H2, CPA.7.049.H3 CPA.7.049.H4; CPA.7.049.vhCDR1, CPA.7.049.vhCDR2, CPA.7.049.vhCDR3, CPA.7.049.vlCDR1, CPA.7.049.vlCDR2 и CPA.7.049.vlCDR3; а также

CPA.7.050, CPA.7.050.VH, CPA.7.050.VL, CPA.7.050.HC, CPA.7.050.LC, CPA.7.050.H1, CPA.7.050.H2, CPA.7.050.H3 CPA.7.050.H4, CPA.7.050.vhCDR1, CPA.7.050.vhCDR2, CPA.7.050.vhCDR3, CPA.7.050.vlCDR1, CPA.7.050.vlCDR2 и CPA.7.050.vlCDR3.

Кроме того, существует ряд антител к CPA, сгенерированных в данном изобретении, которые связываются с PVRIG, но не блокируют взаимодействие PVRIG и PVLR2. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать последовательность антитела к PVRIG и/или антигенсвязывающего домена, способную как связывать, но не блокировать взаимодействие рецептор-лиганд. Антитело анти-PVRIG для применения в данном изобретении может содержать CDR из последовательности антитела к PVRIG, способной связывать, но не блокировать взаимодействие рецептор-лиганд. Антитела к CPA, а также последовательности CDR, которые связывают, но не блокируют взаимодействие рецептор-лиганд, являются такими, как показано ниже, с указанием их компонентов, последовательности для которых приведены на Фиг. 63:

CPA.7.028, CPA.7.028.VH, CPA.7.028.VL, CPA.7.028.HC, CPA.7.028.LC, CPA.7.028.H1, CPA.7.028.H2, CPA.7.028.H3 и CPA.7.028. H4; CPA.7.028.vhCDR1, CPA.7.028.vhCDR2, CPA.7.028.vhCDR3, CPA.7.028.vlCDR1, CPA.7.028.vlCDR2 и CPA.7.028.vlCDR3.

CPA.7.030, CPA.7.030.VH, CPA.7.030.VL, CPA.7.030.HC, CPA.7.030.LC, CPA.7.030.H1, CPA.7.030.H2, CPA.7.030.H3 и CPA.7.030. H4; CPA.7.030.vhCDR1, CPA.7.030.vhCDR2, CPA.7.030.vhCDR3, CPA.7.030.vlCDR1, CPA.7.030.vlCDR2 и CPA.7.030.vlCDR3.

CPA.7.041, CPA.7.041.VH, CPA.7.041.VL, CPA.7.041.HC, CPA.7.041.LC, CPA.7.041.H1, CPA.7.041.H2, CPA.7.041.H3 и CPA.7.041. H4; CPA.7.041.vhCDR1, CPA.7.041.vhCDR2, CPA.7.041.vhCDR3, CPA.7.041.vlCDR1, CPA.7.041.vlCDR2 и

CPA.7.041.vlCDR3.

CPA.7.016, CPA.7.016.VH, CPA.7.016.VL, CPA.7.016.HC, CPA.7.016.LC, CPA.7.016.H1, CPA.7.016.H2, CPA.7.016.H3 и CPA.7.016. H4; CPA.7.016.vhCDR1, CPA.7.016.vhCDR2, CPA.7.016.vhCDR3, CPA.7.016.vlCDR1, CPA.7.016.vlCDR2 и CPA.7.016.vlCDR3.

CPA.7.020, CPA.7.020.VH, CPA.7.020.VL, CPA.7.020.HC, CPA.7.020.LC, CPA.7.020.H1, CPA.7.020.H2, CPA.7.020.H3 и CPA.7.020. H4; CPA.7.020.vhCDR1, CPA.7.020.vhCDR2, CPA.7.020.vhCDR3, CPA.7.020.vlCDR1, CPA.7.020.vlCDR2 и CPA.7.020.vlCDR3.

CPA.7.038, CPA.7.038.VH, CPA.7.038.VL, CPA.7.038.HC, CPA.7.038.LC, CPA.7.038.H1, CPA.7.038.H2, CPA.7.038.H3 и CPA.7.038. H4; CPA.7.038.vhCDR1, CPA.7.038.vhCDR2, CPA.7.038.vhCDR3, CPA.7.038.vlCDR1, CPA.7.038.vlCDR2 и CPA.7.038.vlCDR3.

CPA.7.044, CPA.7.044.VH, CPA.7.044.VL, CPA.7.044.HC, CPA.7.044.LC, CPA.7.044.H1, CPA.7.044.H2, CPA.7.044.H3 и CPA.7.044. H4; CPA.7.044.vhCDR1, CPA.7.044.vhCDR2, CPA.7.044.vhCDR3, CPA.7.044.vlCDR1, CPA.7.044.vlCDR2 и CPA.7.044.vlCDR3.

CPA.7.045, CPA.7.045.VH, CPA.7.045.VL, CPA.7.045.HC, CPA.7.045.LC, CPA.7.045.H1, CPA.7.045.H2, CPA.7.045.H3 и CPA.7.045. H4; CPA.7.045.vhCDR1, CPA.7.045.vhCDR2, CPA.7.045.vhCDR3, CPA.7.045.vlCDR1, CPA.7.045.vlCDR2 и CPA.7.045.vlCDR3.

Как описано в данном документе, в изобретении дополнительно предлагаются вариантывышеуказанные компоненты, включая варианты в CDR, как указано выше. Кроме того, вариабельные тяжелые цепи могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичными последовательностям «VH» в данном изобретении и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Предлагаются вариабельные легкие цепи, которые могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «VL» в данном изобретении и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Аналогичнім образом, предлагаются тяжелые и легкие цепи, которые на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «HC» и «LC» в данном изобретении и/или содержат от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать любую из этих последовательностей антитела к PVRIG и/или антигенсвязывающего домена.

Кроме того, в данном изобретении предлагается ряду антител к CHA, которые представляют собой мышиные антитела, полученные из гибридом. Как хорошо известно в данной области техники, шесть CDR являются пригодными, когда их помещают либо в каркасные вариабельные области тяжелой и легкой цепи человека, либо когда вариабельные области тяжелой и легкой цепи гуманизированы. См., например, Фиг. 5 и 63.

Антитело анти-PVRIG для применения в данном изобретении может включать любой из следующих CHA наборов CDR из последовательностей антител к PVRIG. Соответственно, в данном изобретении предлагается применение антитела анти-PVRIG, которое содержат следующие CHA наборы CDR, последовательности которых продемонстрированы на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63:

CHA.7.502.vhCDR1, CHA.7.502.vhCDR2, CHA.7.502.vhCDR3, CHA.7.502.vlCDR1, CHA.7.502.vlCDR2 и CHA.7.502.vlCDR3.

CHA.7.503.vhCDR1, CHA.7.503.vhCDR2, CHA.7.503.vhCDR3, CHA.7.503.vlCDR1, CHA.7.503.vlCDR2 и CHA.7.503.vlCDR3.

CHA.7.506.vhCDR1, CHA.7.506.vhCDR2, CHA.7.506.vhCDR3, CHA.7.506.vlCDR1, CHA.7.506.vlCDR2 и CHA.7.506.vlCDR3.

CHA.7.508.vhCDR1, CHA.7.508.vhCDR2, CHA.7.508.vhCDR3, CHA.7.508.vlCDR1, CHA.7.508.vlCDR2 и CHA.7.508.vlCDR3.

CHA.7.510.vhCDR1, CHA.7.510.vhCDR2, CHA.7.510.vhCDR3, CHA.7.510.vlCDR1, CHA.7.510.vlCDR2 и CHA.7.510.vlCDR3.

CHA.7.512.vhCDR1, CHA.7.512.vhCDR2, CHA.7.512.vhCDR3, CHA.7.512.vlCDR1, CHA.7.512.vlCDR2 и CHA.7.512.vlCDR3.

CHA.7.514.vhCDR1, CHA.7.514.vhCDR2, CHA.7.514.vhCDR3, CHA.7.514.vlCDR1, CHA.7.514.vlCDR2 и CHA.7.514.vlCDR3.

CHA.7.516.vhCDR1, CHA.7.516.vhCDR2, CHA.7.516.vhCDR3, CHA.7.516.vlCDR1, CHA.7.516.vlCDR2 и CHA.7.516.vlCDR3.

CHA.7.518.vhCDR1, CHA.7.518.vhCDR2, CHA.7.518.vhCDR3, CHA.7.518.vlCDR1, CHA.7.518.vlCDR2 и CHA.7.518.vlCDR3.

CHA.7.520_1.vhCDR1, CHA.7.520_1.vhCDR2, CHA.7.520_1.vhCDR3, CHA.7.520_1.vlCDR1, CHA.7.520_1.vlCDR2 и CHA.7.520_1.vlCDR3.

CHA.7.520_2.vhCDR1, CHA.7.520_2.vhCDR2, CHA.7.520_2.vhCDR3, CHA.7.520_2.vlCDR1, CHA.7.520_2.vlCDR2 и CHA.7.520_2.vlCDR3.

CHA.7.522.vhCDR1, CHA.7.522.vhCDR2, CHA.7.522.vhCDR3, CHA.7.522.vlCDR1, CHA.7.522.vlCDR2 и CHA.7.522.vlCDR3.

CHA.7.524.vhCDR1, CHA.7.524.vhCDR2, CHA.7.524.vhCDR3, CHA.7.524.vlCDR1, CHA.7.524.vlCDR2 и CHA.7.524.vlCDR3.

CHA.7.526.vhCDR1, CHA.7.526.vhCDR2, CHA.7.526.vhCDR3, CHA.7.526.vlCDR1, CHA.7.526.vlCDR2 и CHA.7.526.vlCDR3.

CHA.7.527.vhCDR1, CHA.7.527.vhCDR2, CHA.7.527.vhCDR3, CHA.7.527.vlCDR1, CHA.7.527.vlCDR2 и CHA.7.527.vlCDR3.

CHA.7.528.vhCDR1, CHA.7.528.vhCDR2, CHA.7.528.vhCDR3, CHA.7.528.vlCDR1, CHA.7.528.vlCDR2 и CHA.7.528.vlCDR3.

CHA.7.530.vhCDR1, CHA.7.530.vhCDR2, CHA.7.530.vhCDR3, CHA.7.530.vlCDR1, CHA.7.530.vlCDR2 и CHA.7.530.vlCDR3.

CHA.7.534.vhCDR1, CHA.7.534.vhCDR2, CHA.7.534.vhCDR3, CHA.7.534.vlCDR1, CHA.7.534.vlCDR2 и CHA.7.534.vlCDR3.

CHA.7.535.vhCDR1, CHA.7.535.vhCDR2, CHA.7.535.vhCDR3, CHA.7.535.vlCDR1, CHA.7.535.vlCDR2 и CHA.7.535.vlCDR3.

CHA.7.537.vhCDR1, CHA.7.537.vhCDR2, CHA.7.537.vhCDR3, CHA.7.537.vlCDR1, CHA.7.537.vlCDR2 и CHA.7.537.vlCDR3.

CHA.7.538_1.vhCDR1, CHA.7.538_1.vhCDR2, CHA.7.538_1.vhCDR3, CHA.7.538_1.vlCDR1, CHA.7.538_1.vlCDR2 и CHA.7.538_1.vlCDR3.

CHA.7.538_2.vhCDR1, CHA.7.538_2.vhCDR2, CHA.7.538_2.vhCDR3, CHA.7.538_2.vlCDR1, CHA.7.538_2.vlCDR2 и CHA.7.538_2.vlCDR3.

CHA.7.543.vhCDR1, CHA.7.543.vhCDR2, CHA.7.543.vhCDR3, CHA.7.543.vlCDR1, CHA.7.543.vlCDR2 и CHA.7.543.vlCDR3.

CHA.7.544.vhCDR1, CHA.7.544.vhCDR2, CHA.7.544.vhCDR3, CHA.7.544.vlCDR1, CHA.7.544.vlCDR2 и CHA.7.544.vlCDR3.

CHA.7.545.vhCDR1, CHA.7.545.vhCDR2, CHA.7.545.vhCDR3, CHA.7.545.vlCDR1, CHA.7.545.vlCDR2 и CHA.7.545.vlCDR3.

CHA.7.546.vhCDR1, CHA.7.546.vhCDR2, CHA.7.546.vhCDR3, CHA.7.546.vlCDR1, CHA.7.546.vlCDR2 и CHA.7.546.vlCDR3.

CHA.7.547.vhCDR1, CHA.7.547.vhCDR2, CHA.7.547.vhCDR3, CHA.7.547.vlCDR1, CHA.7.547.vlCDR2 и CHA.7.547.vlCDR3.

CHA.7.548.vhCDR1, CHA.7.548.vhCDR2, CHA.7.548.vhCDR3, CHA.7.548.vlCDR1, CHA.7.548.vlCDR2 и CHA.7.548.vlCDR3.

CHA.7.549.vhCDR1, CHA.7.549.vhCDR2, CHA.7.549.vhCDR3, CHA.7.549.vlCDR1, CHA.7.549.vlCDR2 и CHA.7.549.vlCDR3.

CHA.7.550.vhCDR1, CHA.7.550.vhCDR2, CHA.7.550.vhCDR3, CHA.7.550.vlCDR1, CHA.7.550.vlCDR2 и CHA.7.550.vlCDR3.

Как указано выше, эти наборы CDR также могут представлять собой варианты аминокислот, как описано выше.

Кроме того, каркасные области вариабельных тяжелых и вариабельных легких цепей могут быть гуманизированы, как известно в данной области техники (при необходимости в CDR генерируются случайные варианты), и, таким образом, могут быть созданы гуманизированные варианты цепей VH и VL, продемонстрированных на Фиг. 63. Кроме того, гуманизированные вариабельные домены тяжелой и легкой цепи затем могут быть слиты с константными областями человека, такими как константные области от IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В частности, как известно в данной области техники, цепи VH и VL мыши могут быть гуманизированы, как известно в данной области техники, например, с помощью программы IgBLAST на сайте NCBI, как описано в публикации Ye et al. Nucleic Acids Res. 41: W34-W40 (2013), включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме для способов гуманизации. IgBLAST анализирует мышиную последовательность VH и/или VL мыши и сравнивает ее с библиотекой известных последовательностей зародышевой линии человека. Как продемонстрировано в данном документе, для гуманизированных последовательностей, сгенерированных в данном изобретении, в качестве баз данных применяли гены VH человека IMGT (F + ORF, 273 последовательности зародышевой линии) и гены каппа VL человека IMGT (F + ORF, 74 последовательности зародышевой линии). Были выбраны типовые пять последовательностей CHA: CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2 и CHA.7.524 (см. Фиг. 5 и Фиг. 63 для последовательностей VH и VL). Для этого варианта гуманизации, зародышевая линия IGHV1-46 человека (аллель1) была выбрана для всех 5 в качестве акцепторной последовательности и области присоединения тяжелой цепи IGHJ4 (аллель1) человека (ген J). Для трех из четырех (CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1 и CHA.7.538_2) зародышевая линия человека IGKV1-39 (аллель 1) была выбрана в качестве акцепторной последовательности и легкой цепи человека IGKJ2 (аллель1) (ген J). Ген J был выбран из последовательностей области присоединения человека, собранных в IMGT®, международной информационной системе ImMunoGeneTics, по адресу www.imgt.org. CDR были определены в соответствии с определением AbM (см. www.bioinfo.org.uk/abs/). Фиг. 63 также иллюстрирует гуманизированные последовательности, а также некоторые потенциальные изменения для оптимизации связывания с PVRIG. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать любую из этих гуманизированных последовательностей антитела к PVRIG или антигенсвязывающего домена.

Конкретные гуманизированные антитела антител к CHA включают, например, те, которые продемонстрированы на **Фиг**. 5 и на **Фиг**. 63. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать последовательности антитела CHA PVRIG, как продемонстрировано на **Фиг**. 5 и на **Фиг**. 63. Как будет понятно специалистам в данной области техники, каждая из гуманизированных последовательностей вариабельной тяжелой цепи **(Г**уманизированная тяжелая; HH) и вариабельной легкой цепи **(Г**уманизированная легкая, HL) может быть объединена с константными областями IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. То есть CHA.7.518.HH1 представляет собой первую гуманизированную вариабельную тяжелую цепь, а CHA.7.518.HH1.**1** представляет собой полноразмерную тяжелую цепь, содержащую гуманизированную последовательность «HH1» с константной областью IgG **1** **(**CHA.7.518.HH1.**2** представляет собой CHA.7.518.HH1 с IgG**2** и т.д.).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении включают антитела анти-PVRIG, при этом последовательности V_H и V_L различных антител анти-PVRIG могут быть «смешаны и подобраны» для создания других антител анти-PVRIG. Связывание PVRIG с такими «смешанными и подобранными» антителами можно тестировать с помощью анализов связывания, описанных выше, например, ИФА). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, когда цепи V_H и V_L являются смешанными и подобранными, последовательность V_H из конкретного спаривания V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_H. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения последовательность V_L из конкретного спаривания V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_L. Например, последовательности V_H и V_L гомологичных антител являются особенно пригодными для смешивания и подбора. Антитело анти-PVRIG для применения в данном изобретении может содержать последовательности PVRIG V_H и V_L из различных антител анти-PVRIG, которые были «смешаны и подобраны».

Соответственно, указанные антитела по данному изобретению могут содержать аминокислотные последовательности CDR, выбранные из группы, состоящей из (a) последовательностей, перечисленных в данном документе; (b) последовательностей, которые отличаются от аминокислотных последовательностей CDR, указанных в (a), на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество аминокислотных замен; (c) аминокислотных последовательностей, имеющих 90% или более, 95% или более, 98% или более, или 99% или более идентичности с последовательностями, указанными в (a) или (b); (d) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность, кодируемую полинуклеотидом, имеющим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислоты, как указано в данном документе. Антитело анти-PVRIG для применения в данном изобретении может содержать последовательности CDR варианта PVRIG.

Кроме того, в определение антител к PVRIG включены антитела, которые имеют идентичность с антителами анти-PVRIG, перечисленными в данном документе. То есть в определенных вариантах осуществления данного изобрентения антитело анти-PVRIG по данному изобретению содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны выделенным аминокислотным последовательностям анти-PVRIG предпочтительных иммунных молекул анти-PVRIG, соответственно, при этом указанные антитела сохраняют желаемые функциональные свойства родительских антител анти-PVRIG. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, совместно используемых последовательностями (например, % гомологии = количество идентичных положений / общее количество положений X 100), принимая во внимание количество гэпов и длину каждого гэпа, который необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с помощью математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах ниже. Антитела анти-PVRIG для применения в данном изобретении могут содержать вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны выделенным аминокислотным последовательностям анти-PVRIG, как описано в данном документе.

Процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с помощью алгоритма E. Meyers и W. Miller (*Comput. Appl. Biosci., 4:.* 11-17 (1988)), который включен в программу ALIGN (версия 2.0), с применением таблицы веса остатков PAM120, длины гэпа 12 и штрафа за гэп в послдедовательности 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с помощью алгоритма Needleman и Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48: 444-453 (1970)), который включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (имеется в продаже), с применением либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, вес гэпа 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и штраф за удлинение гэпа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В целом, процент идентичности для сравнения между антителами к PVRIG составляет по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. Процент идентичности может быть вдоль всей аминокислотной последовательности, например, всей тяжелой или легкой цепи или вдоль части цепей. Например, в определения антител анти-PVRIG по данному изобретению включены антитела, которые имеют идентичность вдоль всей вариабельной области (например, когда идентичность составляет 95% или 98% идентичности вдоль вариабельных областей), или вдоль всей константной области, или вдоль только Fc-области.

F. Антитела к TIGIT с противоопухолевыми антителами

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT по данному изобретению вводят совместно с антителами, которые, в отличие от иммуноонкологических ингибиторов/ингибиторов контрольных точек, которые обычно воздействуют на иммунную систему для усиления нативного иммунного ответа пациента, вместо этого направлены против специфического опухолевого антигена-мишени (TTA). Существует большое количество антител анти-TTA, которые либо одобрены, либо находятся на этапе клинических исследований, и которые можно комбинировать с антителами к TIGIT по данному изобретению. Одобренные в данное время антитела включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб, нимотузумаб (все антитела к EGFR), ритуксимаб (CD20), трастузумаб и пертузумаб (HER2), алемтузумаб (CD52), бевацизумаб (VEGF), офатумумаб (CD20), деносумаб (RANK-лиганд), брентуксимаб (CD30), даратумумаб (CD38), ибритумомаб (CD20) и ипилимумаб (CTLA-4). Специфические целевые онкологические антитела в клинических исследованиях, которые можно комбинировать с антителами анти-TIGIT, включают, но не ограничиваются ими, анти-CTLA4 mAb, такие как ипилимумаб, тремелимумаб (см., например, публикацию патента США № 2017/0306025); анти-PD-1, такие как ниволумаб BMS-936558/ MDX-1106/ONO-4538, AMP224, CT-011, MK-3475, антагонисты анти-PD-L1, такие как атезолизумаб (IMpower133), BMS-936559/ MDX-1105, MEDI4736, RG-7446/MPDL3280A, а также антитела, описанные в публикации патента США № 2017/0281764); анти-LAG-3, такое как IMP-321, анти-TIM-3, анти-BTLA, анти-B7-H4, анти-B7-H3, анти-VISTA; агонистические антитела, нацеленные на иммуностимулирующие белки, включая анти-CD40 mAb, такие как CP-870,893, лукатумумаб, дацетузумаб; анти-CD137 mAb, такие как урелюмаб BMS-663513 (анти-4-1BB; *см.*, например, патенты США №№ 7288638 и 8962804, в полном объеме включенные в данный документ посредством ссылки); PF-05082566 утомилумаб (*см.*, например, патенты США №№ 8821867; 8337850; и 9468678, а также международную публикацию заявки на патент № WO 2012/032433, в полном объеме включенную в данный документ посредством ссылки); анти-OX40 mAb, такое как анти-OX40 (*см.*, например, WO 2006/029879 или WO2010096418, в полном объеме включенные в данный документ посредством ссылки); анти-GITR mAb, такое как TRX518 (*см.*, например, патент США № 7812135, в полном объеме включенные в данный документ посредством ссылки); анти-CD27 mAb, такое как варлилумаб CDX-1127 (*см.*, например, WO 2016/145085 и публикации патента США №№ US 2011/0274685 и US 2012/0213771, в полном объеме включенные в данный документ посредством ссылки); анти-ICOS mAb (например, MEDI-570, JTX-2011 и антитела анти-TIM3 (*см.*, например, WO 2013/006490 или публикацию патента США № US 2016/0257758, в полном объеме включенные в данный документ посредством ссылки), а также моноклональные антитела к антигенам рака простаты, рака яичника, рака молочной железы, рака эндометрия, множественной миеломы, меланомы, лимфомы, рака легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, рака почки, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака мозга (см. в целом www.clinicaltrials.gov).

G. Специфические антитела анти-PD-1

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагаются комбинации антител анти-TIGIT по данному изобретению и антител анти-PD-1. Существует два одобренных антитела анти-PD-1, пембролизумаб (Кейтруда (Keytruda®); MK-3475-033), цемиплимаб (REGN2810; см. US20170174779), и ниволумаб (Опдиво (Opdivo®); CheckMate078) и многие другие, находящиеся на этапе клинических исследований, которые можно применять в комбинации с антителами анти-TIGIT по данному изобретению. В других вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 может включать, например, SHR-1210 (CTR20160175 и CTR20170090), SHR-1210 (CTR20170299 и CTR20170322), JS-001 (CTR20160274), IBI308 (CTR20160735), BGB-A317 (CTR20160872) и/или антитело к PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409. Типовые последовательности антител анти-PD-1 продемонстрированы на Фиг. 7, и любая из них может применяться в способах комбинированной терапии, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT по данному изобретению комбинируют с антителами анти-PVRIG, как описано в данном документе, а также с антителами анти-PD-1, как описано в данном документе, или с другими антителами анти-PD-1, известными в данной области техники, в виде трехкомпонентной комбинированной терапии.

H. Специфические антитела анти-PD-L1

В другом варианте осуществления данного изобретения предлагаются комбинации антител анти-TIGIT по данному изобретению и антител анти-PD-L1. На этапе клинических исследований находятся три одобренных антитела анти-PD-L1: атезолизумаб (ТЕЦЕНТРИК (TECENTRIQ®); MPDL3280A), авелумаб (БАВЕНСИО (BAVENCIO®); MSB001071 8C), и дурвалумаб (MEDI4736), а также другие антитела анти-PD-L1. Доступны многочисленные антитела анти-PD-1 и многие другие, находящиеся на этапе клинических исследований, которые можно применять в комбинации с антителами анти-TIGIT по данному изобретению. В вариантах осуществления данного изобретения, антитело к PD-L1 описано в публикации патента США № 2017/0281764, а также в международной публикации патента № WO 2013/079174 (авелумаб) и WO 2010/077634 (или в заявке на патент США № 20160222117 или патент США № 8217149; атезолизумаб). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 34 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 36 (из US 2017/281764). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (ТЕЦЕНТРИК (TECENTRIQ®); MPDL3280A; IMpower110). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб (БАВЕНСИО (BAVENCIO®); MSB001071 8C). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MEDI4736). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 включает, например, атезолизумаб (IMpower133), BMS-936559 / MDX-1105 и/или RG-7446/MPDL3280A и/или YW243.55.S70, а также любое из антител, которые представлены в данном документе на Фиг. 62.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитела анти-TIGIT по данному изобретению комбинируют с антителами анти-PVRIG, как описано в данном документе, а также с антителами анти-PD-L1, как описано в данном документе, или с другими антителами анти-PD-L1, известными в данной области техники, в виде трехкомпонентной комбинированной терапии.

I. Необязательное конструирование антител

Антитела по данному изобретению могут быть модифицированы или сконструированы для изменения аминокислотных последовательностей путем аминокислотных замен. Как обсуждается в данном документе, аминокислотные замены могут быть осуществлены с целью изменения аффинности CDR к антигену (включая как увеличение, так и уменьшение связывания), а также с целью изменения дополнительных функциональных свойств антител. Например, антитела можно сконструировать так, чтобы они включали модификации в Fc-области, обычно для изменения одной или большего количества функциональных свойств антитела, таких как период полужизни в сыворотке, фиксация комплемента, связывание с рецептором Fc и/или антиген-зависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, антитело согласно по меньшей мере некоторым вариантам осуществления данного изобретения можно химически модифицировать (например, одну или большее количество химических групп можно присоединить к антителу) или можно модифицировать с целью изменения его гликозилирования, опять таки, чтобы изменить одно или большее количество функциональных свойств антитела. Такие варианты осуществления данного изобретения описаны ниже. Нумерация остатков в Fc-области соответствует индексу EU по Кабату.

В одном варианте осуществления данного изобретения шарнирная область C_{H1} модифицирована таким образом, что количество остатков цистеина в шарнирной области изменяется, например, увеличивается или уменьшается. Этот подход описан дополнительно в патенте США № 5677425, Bodmer et al. Количество остатков цистеина в шарнирной области CH1 изменяют, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или для увеличения или уменьшения стабильности антитела.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения антитело может быть модифицировано для аннулирования обмена Fab-плеча *in vivo*, в частности, когда применяются константные домены IgG4. В частности, этот процесс включает обмен полумолекул IgG4 (одна тяжелая цепь плюс одна легкая цепь) между другими антителами IgG4, что приводит к эффективному образованию антител, которые являются функционально моновалентными. Мутации в шарнирной области и константных доменах тяжелой цепи могут аннулировать этот обмен (см. Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105: 9-19). Как указано в данном документе, мутация, которая находит конкретное применение в данном изобретении, представляет собой S241P в контексте константного домена IgG4. IgG4 находит применение в данном изобретении, так как он не обладает значительной эффекторной функцией и, таким образом, применяется для блокирования связывания рецептор-лиганд без деплетирования клеток.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения аминокислотные замены можно осуществить в Fc-области, в основном, для изменения связывания с рецепторами FcγR. Под термином «рецептор Fc гамма», «FcγR» или «Fc гамма R» в контексте данного описания подразумевается любой представитель семейства белков, которые связывают Fc-область антитела IgG и кодируются геном FcγR. У людей это семейство включает, но не ограничивается ими, FcγRI (CD64), включая изоформы FcγRIa, FcγRIb и FcγRIc; FcγRII (CD32), включая изоформы FcγRIIa (включая аллотипы H131 и R131), FcγRIIb (включая FcγRIIb-1 и FcγRIIb-2) и FcγRIIc; и FcγRIII (CD16), включая изоформы FcγRIIIa (включая аллотипы V158 и F158) и FcγRIIIb (включая аллотипы FcγRIIIb-NA1 и FcγRIIIb-NA2) (Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82: 57-65, что в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки) а также любые неизвестные изоформы или аллотипы FcγRs или FcγR человека. FcγR может происходить из любого организма, в том числе, но не ограничиваясь ими, организма людей, мышей, крыс, кроликов и обезьян. FcγR мыши включают, но не ограничиваются ими, FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII-1 (CD16) и FcγRIII-2 (CD16-2), а также любые неизвестные изоформы или аллотипы FcγR или FcγR мыши.

Существует ряд пригодных замен Fc, которые можно осуществить для изменения связывания с одним или большим количеством рецепторов FcγR. Могут быть полезными замены, которые приводят к увеличению связывания, а также к уменьшению связывания. Например, известно, что увеличенное связывание с FcγRIIIa обычно приводит к увеличению АЗКЦ (антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности; клеточно-опосредованной реакции, при которой неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени. Аналогичным образом, в некоторых случаях также может быть полезным уменьшение связывания с FcγRIIb (ингибирующий рецептор). Аминокислотные замены, которые находят применение в данном изобретении, включают замены, перечисленные в публикации US Ser. №№ 11/124620 (в частности, Фиг. 41) и в публикации патента США № 6737056, обе из которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме и конкретно для описанных в них вариантов.

В других вариантах осуществления данного изобретения Fc-область изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторных функций антитела. Например, одну или большее количество аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 и 322, можно заменить другим аминокислотным остатком, так что антитело будет иметь измененную аффинность к эффекторному лиганду, но сохранит антигенсвязывающую способность родительского антитела. Эффекторный лиганд, к которому изменяется аффинность, может быть, например, рецептором Fc или компонентом C1 комплемента. Этот подход более подробно описан в патентах США №№

5624821 и 5648260, авторами которых являются Winter et al.

В другом примере, одну или большее количество аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 329, 331 и 322, можно заменить другим аминокислотным остатком, так что антитело будет характеризоваться измененным связыванием C1q и/или уменьшенной или аннулированной комплементзависимой цитотоксичностью (КЗЦ). Этот подход более подробно описан Idusogie et al. в патенте США № 6194551.

В другом примере, один или большее количество аминокислотных остатков в аминокислотных положениях 231 и 239 изменяют, чтобы тем самым изменить способность антитела фиксировать комплемент. Этот подход дополнительно описан Bodmer et al. в публикации PCT WO 94/29351.

В еще одном примере Fc-область модифицируют для увеличения способности антитела опосредовать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и/или для увеличения аффинности антитела к рецептору Fcɣ путем модификации одной или большего количества аминокислот в следующих положениях: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439. Этот подход дополнительно описан Presta в публикации PCT WO 00/42072. Кроме того, сайты связывания на IgG1 человека для FcɣRI, FcɣRII, FcɣRIII и FcRn картировали и описывали варианты с улучшенным связыванием (см. Shields, R. L. et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604). Продемонстрировано, что специфические мутации в положениях 256, 290, 298, 333, 334 и 339 улучшают связывание с FcyRIII. Кроме того, продемонстрировано, что следующие комбинации мутантов улучшают связывание FcɣRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A и S298A/E333A/K334A. Кроме того, такие мутации, как M252Y/S254T/T256E или M428L/N434S, улучшают связывание с FcRn и увеличивают период полужизни циркулирующих антител (см. Chan CA и Carter PJ (2010) *Nature Rev Immunol* 10: 301-316).

Кроме того, антитела по данному изобретению модифицируют для увеличения их биологического периода полужизни. Существуют разные подходы. Например, можно ввести одну или большее количество из следующих мутаций: T252L, T254S, T256F, как описано в патенте США Ward № 6277375. В альтернативном варианте, для увеличения биологического периода полужизни, антитело можно изменить в области C_{H1} или C_L таким образом, что оно будет содержать эпитоп связывания рецептора реутилизации, образованного из двух петель CH2-домена Fc-области IgG, как описано Presta et al. в патентах США №№ 5869046 и 6121022. Дополнительные мутации для увеличения периода полужизни в сыворотке описаны в патентах США №№ 8883973, 6737056 и 7371826 и включают 428L, 434A, 434S и 428L/434S.

В еще одном варианте осуществления данного изобретения модифицируют гликозилирование антитела. Например, может быть получено агликозилированное антитело (то есть антитело без гликозилирования). Гликозилирование может быть изменено, например, для увеличения аффинности антитела к антигену или снижения эффекторной функции, такой как АЗКЦ. Такие углеводные модификации могут быть осуществлены, например, путем изменения одного или большего количества сайтов гликозилирования в последовательности антитела, например N297. Например, можно осуществить одну или большее количество аминокислотных замен, которые приводят к удалению одного или большего количества сайтов гликозилирования каркаса вариабельной области, чтобы таким образом удалить гликозилирование в этом сайте с применением замены аланина в некоторых вариантах осуществления данного изобретения.

В дополнительном или альтернативном варианте можно создать антитело с измененным типом гликозилирования, такое как гипофукозилированное антитело с уменьшенным количеством остатков фукозила, или антитело с увеличенным количеством бисекционных структур GlcNac. Было продемонстрировано, что такие измененные характеристики гликозилирования повышают АЗКЦ-способность антител. Такие углеводные модификации могут быть осуществлены, например, путем экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным аппаратом гликозилирования. Клетки с измененным аппаратом гликозилирования были описаны в данной области техники и могут применяться в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются рекомбинантные антитела согласно по меньшей мере некоторым вариантам осуществления данного изобретения, в результате чего получают антитело с измененным гликозилированием. Например, в клеточных линиях Ms704, Ms705 и Ms709 отсутствует ген фукозилтрансферазы, FUT8 (α (1,6) фукозилтрансфераза), так что в антителах, экспрессируемых в клеточных линиях Ms704, Ms705 и Ms709, отсутствует фукоза на их углеводах. Клеточные линии Fs8 Ms704, Ms705 и Ms709 создают путем целенаправленного разрушения гена FUT8 в клетках CHO/DG44 с помощью двух замещающих векторов (см. публикацию патента США № 20040110704 Yamane et al. И Yamane-Ohnuki et al. (2004) *Biotechnol Bioeng* 87: 614-22). В качестве другого примера, в публикации Hanai et al. EP 1176195 описана клеточная линия с функционально разрушенным геном FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, в результате чего антитела, экспрессируемые в такой клеточной линии, демонстрируют гипофукозилирование путем уменьшения активности или элиминации фермента, связанного с α 1,6-связью. Hanai et al. также описывают клеточные линии, которые обладают низкой ферментативной активностью при добавлении фукозы к N-ацетилглюкозамину, который связывается с Fc-областью антитела, или не обладают ферментативной активностью, например, клеточные линия клеток миеломы крысы YB2/0 (ATCC CRL 1662), В публикации PCT WO 03/035835, Presta, описан вариант клеточной линии CHO, клетки Lec 13, с уменьшенной способностью присоединять фукозу к Asn(297)-связанным углеводам, что также приводит к гипофукозилированию антител, экспрессируемых в этой клетке-хозяине (см. также, Shields, R. L. et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740). В публикации PCT WO 99/54342, Umana et al., описаны клеточные линии, сконструированные для экспрессии гликопротеин-модифицирующих гликозилтрансфераз (например, β (1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза III (GnTIII)) таким образом, что антитела, экспрессируемые в сконструированных клеточных линиях, демонстрируют повышение количества бисекционных структур GlcNac, что приводит к увеличению активности АЗКЦ антител (см. также Umana et al. (1999) *Nat. Biotech.* 17:176-180). В альтернативном варианте, остатки фукозы антитела можно отщепить с помощью фермента фукозидазы. Например, фукозидаза α-L-фукозидаза удаляет фукозильные остатки из антител (Tarentino, AL et al. (1975) *Biochem.* 14: 5516-23).

Другой модификацией антител в данном документе, которая предлагается в данном изобретении, является пегилирование или добавление других растворимых в воде фрагментов, обычно полимеров, например, для увеличения периода полужизни. Антитело может быть пегилировано, например, для увеличения биологического (например, сывороточного) периода полужизни определенного антитела. Для пегилирования антитела, антитело или его фрагмент обычно подвергают взаимодействию с полиэтиленгликолем (ПЭГ), таким как реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное ПЭГ, в условиях, когда одна или большее количество групп ПЭГ присоединяются к антителу или фрагменту антитела. Предпочтительно, пегилирование осуществляют посредством реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой ПЭГ (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). В данном контексте под термином «полиэтиленгликоль» подразумевается любая форма ПЭГ, которая применялась для образования производных других белков, таких как моно (C_1-C_{10}) алкокси- или арилокси-полиэтиленгликоль или полиэтиленгликоль-малеимид. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело, подлежащее пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Способы пегилирования белков известны в данной области техники и могут быть применены к антителам в соответствии по меньшей мере с некоторыми вариантами осуществления данного изобретения. См., например, публикацию EP 0 154 316, Nishimura et al., и публикацию EP 0401384, Ishikawa et al.

В дополнение к заменам, осуществленным для изменения аффинности связывания с FcγRs и/или FcRn, и/или для увеличения периода полужизни в сыворотке in vivo, можно осуществить дополнительные модификации антител, как более подробно описано ниже.

В некоторых случаях достигают созревания аффинности. Аминокислотные модификации в CDR иногда называют «созреванием аффинности». Антитело с созревшей аффинностью представляет собой антитело, имеющее одно или большее количество изменений в одной или большем количестве CDR, что приводит к улучшению аффинности антитела к антигену по сравнению с родительским антителом, которое не обладает этими изменениями. В некоторых случаях может быть желательно уменьшить аффинность антитела к его антигену.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения одну или большее количество модификаций аминокислот вносят в одну или большее количество CDR антител по данному изобретению. Как правило, только 1, 2 или 3 аминокислоты замещают в любой отдельной CDR, и, как правило, не более чем из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 изменений вносятся в набор CDR. Однако следует понимать, что любая комбинация без замен, с 1, 2 или 3 заменами в любой CDR может независимо и необязательно сочетаться с любой другой заменой.

Созревание аффинности можно осуществлять для увеличения аффинности связывания антитела с антигеном по меньшей мере от около 10% до 50-100-150% или более или от 1 до 5 раз по сравнению с "родительским" антителом. Предпочтительные антитела с созревшей аффинностью будут иметь наномолярную или даже пикомолярную аффинность к антигену. Антитела с созревшей аффинностью получают с помощью известных способов. См., например, публикацию Marks et al., 1992, Biotechnology 10: 779-783, в которой описано созревание аффинности с помощью перестановки доменов вариабельной тяжелой цепи (VH) и вариабельной легкой цепи (VL). Случайный мутагенез остатков CDR и/или каркаса описан в публикациях: Barbas, et al. 1994, Proc. Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813; Shier et al., 1995, Gene 169:147-155; Yelton et al., 1995, J. Immunol. 155: 1994-2004; Jackson et al., 1995, J. Immunol. 154 (7): 3310-9; и Hawkins et al., 1992, J. Mol. Biol. 226: 889-896, например.

В альтернативном варианте, аминокислотные модификации можно осуществить в одной или большем количестве CDR антител по данному изобретению, которые являются «молчащими», например, которые существенно не изменяют аффинность антитела к антигену. Это может быть сделано по ряду причин, включая оптимизацию экспрессии (как это может быть осуществлено для нуклеиновых кислот, кодирующих антитела по данному изобретению).

Таким образом, в определение CDR и антител по данному изобретению включены варианты CDR и антител; то есть антитела по данному изобретению могут включать модификации аминокислот в одной или большем количестве CDR перечисленных антител по данному изобретению. Кроме того, как указано ниже, модификации аминокислот также могут быть независимо и необязательно осуществлены в любой области за пределами CDR, включая каркасные и константные области.

VI. Антитела анти-TIGIT в комбинированной терапии

Антитела к TIGIT и к PVRIG по данному изобретению находят конкретное применение при лечении рака при использовании в комбинации и, например, с ингибитором контрольной точки, таким как антитело анти-PD-1, как описано в данном документе. В целом, антитела по данному изобретению являются иммуномодулирующими, поскольку антитела ани-TIGIT и анти-PVRIG по данному изобретению, вместо того, чтобы непосредственно атаковать раковые клетки, стимулируют иммунную систему, как правило, ингибируя действие TIGIT и PVRIG, соответственно. Таким образом, в отличие от терапии, направленной на опухоль, которая основана на ингибировании молекулярных путей, имеющих решающее значение для роста и развития опухоли, и/или деплетирование опухолевых клеток, иммунотерапия рака направлена на стимулирование собственной иммунной системы пациента для устранения раковых клеток, обеспечивая продолжительное разрушение опухоли. Для иммунотерапии рака можно применять различные подходы, среди которых терапевтические противораковые вакцины для индукции опухолеспецифических Т-клеточных ответов и иммуностимулирующие антитела (то есть антагонисты ингибирующих рецепторов = иммунных контрольных точек) для удаления иммуносупрессивных путей.

Клинические ответы при таргетной терапии или традиционной противораковой терапии имеют тенденцию быть кратковременными, поскольку у раковых клеток развивается резистентность, и возникает рецидив опухоли. Тем не менее, клиническое применение противораковой иммунотерапии в последние несколько лет показало, что этот способ терапии может характеризоваться длительными клиническими ответами, что оказывает существенное влияние на долгосрочную выживаемость. Однако, хотя ответы носят долгосрочный характер, на иммунотерапию отвечает только небольшое количество пациентов (в отличие от обычной или таргетной терапии, когда большое количество пациентов отвечает, но ответы являются неустойчивыми).

К тому времени, когда опухоль обнаруживается клинически, она уже обошла иммунную систему защиты, приобретя иммунорезистентные и иммуносупрессивные свойства и создавая микросреду иммуносупрессивной опухоли с помощью различных механизмов и множества иммунных клеток.

Соответственно комбинации антител анти-TIGIT и анти-PVRIG по данному изобретению являются пригодными для лечения рака. Из-за природы иммуноонкологического механизма действия, TIGIT и/или PVRIG не обязательно должны сверхэкспрессироваться или коррелироваться с конкретным типом рака; то есть цель состоит в том, чтобы антитела анти-TIGIT подавляли активацию Т-клеток и NK-клеток таким образом, чтобы рак подвергался атаке иммуной системы.

VII. Композиции нуклеиновых кислот

Также предлагаются композиции нуклеиновых кислот, кодирующие антитела анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1 по данному изобретению, а также экспрессионные векторы, содержащие нуклеиновые кислоты и клетки-хозяева, трансформированные композициями нуклеиновых кислот и/или экспрессионными векторами. Как будет понятно специалистам в данной области техники, последовательности белка, описанные в данном документе, могут кодироваться любым количеством возможных последовательностей нуклеиновых кислот вследствие вырожденности генетического кода.

Композиции нуклеиновых кислот, которые кодируют антитела, будут зависеть от формата антитела. Традиционные тетрамерные антитела, содержащие две тяжелые цепи и две легкие цепи, кодируются двумя разными нуклеиновыми кислотами, одна кодирует тяжелую цепь, а другая кодирует легкую цепь. Их можно поместить в один экспрессионный вектор или в два экспрессионных вектора, как известно в данной области техники, трансформировать в клетки-хозяева, где они экспрессируются с образованием антител по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, например, когда применяются конструкции scFv, обычно используют одну нуклеиновую кислоту, кодирующую комплекс «вариабельная тяжелая цепь - линкер - вариабельная легкая цепь», которая может быть вставлена в экспрессионный вектор для трансформации в клетки-хозяева. Нуклеиновые кислоты могут быть введены в экспрессионные векторы, которые содержат соответствующие последовательности контроля транскрипции и трансляции, включая, но не ограничиваясь этим, сигнальные и секреторные последовательности, регуляторные последовательности, промоторы, источники репликации, селекционные гены и т.д.

Предпочтительные клетки-хозяева млекопитающих для экспрессии рекомбинантных антител по меньшей мере в некоторых вариантах осуществления данного изобретения включают клетки яичника китайского хомяка (клетки CHO), PER.C6, HEK293 и другие, как известно в данной области техники.

Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в целых клетках, в клеточном лизате или в частично очищенной или по существу чистой форме. Нуклеиновая кислота является «выделенной» или «выделенной по существу чистой», если она очищена от других клеточных компонентов или других контаминатов, например, других клеточных нуклеиновых кислот или белков с помощью стандартных способов, включая обработку щелочью/SDS, разделение в CsCl, хроматографию на колонке, электрофорез в агарозном геле и с помощью других, хорошо известных способов в данной области техники.

Для создания гена scFv, V_H- и V_L-кодирующие фрагменты ДНК функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим гибкий линкер, например, кодирующим аминокислотную последовательность (Gly4-Ser)3, так чтобы последовательности V_H и V_L могли экспрессироваться в виде непрерывного одноцепочечного белка с областями V_L и V_H, связанными гибким линкером (см., например, Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426; Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552-554).

VIII. Составы антител по данному изобретению

Терапевтические композиции, применяемые при практическом осуществлении вышеуказанных способов, могут быть составлены в фармацевтические композиции, содержащие носитель, пригодный для необходимого способа доставки. Пригодные носители включают в себя любое вещество, которое в комбинации с терапевтической композицией сохраняет противоопухолевую функцию терапевтической композиции и, как правило, не вызывает реакции иммунной системы пациента. Примеры включают в себя, но не ограничиваются ими, любой из ряда стандартных фармацевтических носителей, такие как стерильные фосфатно-солевые буферные растворы, бактериостатическая вода и т.п. (см., в целом, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition, A. Osal., Ed., 1980). Приемлемые носители, вспомагательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях и могут включать буферы.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения фармацевтическая композиция, которая содержит антитела по данному изобретению, может быть в водорастворимой форме, такой как присутствующая в виде фармацевтически приемлемых солей, которая должна включать как соль присоединения кислоты, так и соль присоединения основания. Термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованными с неорганическими кислотами и тому подобным. «Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания» включают соли, полученные из неорганических оснований и тому подобное.

Введение фармацевтической композиции, содержащей антитела по данному изобретению, предпочтительно в форме стерильного водного раствора, может осуществляться различными способами, включая, но не ограничиваясь, подкожно и внутривенно.

Количества доз и частоты введения в предпочтительном варианте осуществления данного изобрения выбирают так, чтобы они были терапевтически или профилактически эффективными. Как известно в данной области техники, может понадобиться коррекция на деградацию белка, системную и локальную доставку и скорость синтеза новой протеазы, а также возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, взаимодействие с лекарственным средством и степень тяжести патологического состояния, при этом специалисты в данной области техники могут определить вышеуказанную коррекцию с помощью обычных экспериментов.

Для лечения пациента можно вводить терапевтически эффективную дозу варианта Fc по данному изобретению. Под термином «терапевтически эффективная доза» в данном документе подразумевается доза, которая вызывает эффекты, с целью которых она вводится. Точная доза будет зависеть от цели лечения и будет установлена специалистом в данной области техники с помощью известных методик.

A. Комбинированные составы

Антитела по данному изобретению (либо в виде трехкомпонентной комбинации антител анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1, либо в виде двухкомпонентной комбинации антител анти-TIGIT и анти-PVRIG) могут быть получены с помощью различных способов, как известно специалистам в данной области техники. В некоторых случаях антитела вводят одновременно, например, в виде отдельных инфузий (например, каждый пакет для внутривенного вливания содержит одно антитело) или в виде одной инфузии смеси антител. В альтернативном варианте, антитела можно вводить последовательно, например, в течение нескольких часов или дней.

В некоторых случаях антитела предлагаются в наборе для введения с дозировочными устройствами для каждого антитела, опять таки, упакованными либо отдельно в разные дозировочные устройства, либо вместе в виде смеси антител в одном дозировочом устройстве.

IX. Комбинированные способы терапии и их применение

A. Способы терапии рака

В данном контексте термин «рак» в широком смысле относится к любому опухолевому заболеванию (инвазивному или метастатическому), характеризующемуся аномальным и неконтролируемым делением клеток, вызывающим злокачественный рост или развитие опухоли (например, нерегулируемый рост клеток). Термин «рак» или «раковый», применяемый в данном документе следует понимать как охватывающий любое опухолевое заболевание (будь то инвазивное, неинвазивное или метастатическое), которое характеризуется аномальным и неконтролируемым делением клеток, вызывающим злокачественный рост или развитие опухоли, неограничивающие примеры которых описаны в данном документе. Этот термин включает в себя любое физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. Примеры рака приведены в рабочих примерах, а также описаны в данном описании.

Неограничивающие примеры рака, которые можно лечить с помощью антител анти-TIGIT, антител анти-PVRIG, а также комбинаций антител анти-TIGIT и других антител, таких как любое из антител анти-TIGIT, анти-PVRIG, анти-PD-1 и/или антител анти-PD-L1, приведены в данном документе. Такие раковые заболевания включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз. Более конкретные примеры таких видов рака включают в себя плоскоклеточный рак, рак легкого (в том числе мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого), рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка (в том числе рак желудочно-кишечного тракта), рак пищевода, меланому, мезотелиому, рак из клеток Меркеля, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или матки, карциному слюнных желез, рак почки, рак предстательной железы, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени и различные типы рака головы и шеи, рак гортани, рак ротовой полости, уротелиальный рак, KRAS-мутантные опухоли, миелодиспластические синдромы (МДС), а также B-клеточные злокачественные опухоли, B-клеточную лимфому (в том числе низкодифференцированную/фолликулярную неходжкинскую лимфому (НХЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МКЛ) НХЛ, среднедифференцированную/фолликулярную НХЛ, среднедифференцированную диффузную НХЛ, высокодифференцированную иммунобластную НХЛ, высокодифференцированную лимфобластную НХЛ, высокодифференцированную НХЛ из мелких нерасщепленных клеток, НХЛ с массивным поражением лимфатических узлов, лимфому мантийных клеток; лимфому, ассоциированную со СПИДом, и макроглобулинемию Вальденстрема); хронический лимфолейкоз (ХЛЛ); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); волосатоклеточный лейкоз; хронический миелобластный лейкоз; Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых; миелому; множественную миелому и посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), лимфоидные злокачественные новообразования, аномальную сосудистую пролиферацию, ассоциированную с факоматозами, отек (например, ассоциированный с опухолями головного мозга) и синдром Мейгса, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, саркому мягких тканей, саркому Капоши, карциноидную карциному яичника в ранней или поздней стадии (в том числе метастатическую). Раковые состояния, поддающиеся лечению по данному изобретению, включают раковые заболевания, которые экспрессируют или не экспрессируют TIGIT, PVRIG, PVRL, PD-1 и/или PD-L1, и, кроме того, включают неметастатические или неинвазивные, а также инвазивные или метастатические раковые заболевания, при которых экспрессия TIGIT, PVRIG, PVRL, PD-1 и/или PD-L1 иммунными, стромальными или больными клетками подавляет противоопухолевые ответы и антиинвазивные иммунные ответы. Способ по данному изобретению является особенно пригодным для лечения васкуляризованных опухолей. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС). В некоторых вариантах осуществления указанного способа рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

Термин «терапия рака» в контексте данного документа относится к любому способу, с помощью которого предотвращают или лечат рак или ослабляет один или большее количество симптомов рака. Как правило, такие способы лечения включают введение иммуностимулирующих антител анти-TIGIT и анти-PVRIG (включая антигенсвязывающие фрагменты) в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией или другими биологическими средствами и для усиления их активности, то есть у индивидуумов, у которых экспрессия TIGIT и/или PVRIG подавляет противоопухолевые реакции и эффективность химиотерапии или лучевой терапии, или биологическую эффективность.

В данном изобретении предлагаются способы комбинированного лечения и применение антител анти-TIGIT и антител анти-PVRIG, иногда с добавлением антител анти-PD-1, для трехкомпонентной комбинированной терапии. В данном изобретении предлагаются способы комбинированного лечения и применение антител анти-TIGIT и антител анти-PVRIG, иногда с добавлением антител анти-PD-L1. Любое из антител анти-PVRIG, перечисленных выше или на фигурах, можно применять для трехкомпонентной комбинированной терапии. Любое из антител анти-TIGIT, перечисленных выше или на фигурах, можно применять для трехкомпонентной комбинированной терапии. Любое из антител анти-PD-1, перечисленных выше или на фигурах, можно применять для трехкомпонентной комбинированной терапии. Любое из антител анти-PD-L1, перечисленных выше или на фигурах, можно применять для трехкомпонентной комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 выбирают из пембролизумаба (Кейтруда (Keytruda®); MK-3475-033), ниволумаба (Опдиво (Opdivo®); CheckMate078), цемплимаба (REGN2810), SHR-1210 (CTR20160175 и CTR20170090), SHR-1210 (CTR20170299 и CTR20170322), JS-001 (CTR20160274), IBI308 (CTR20160735), BGB-A317 (CTR20160872) и/или антитела к PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, антитело анти-PD-L1 выбирают из антител, описанных в публикации патента США № 2017/0281764, а также в международной публикации патента № WO 2013/079174 (авелумаб) и WO 2010/077634 (или в заявке на патент США № 20160222117 или патент США № 8217149; атезолизумаб). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 34 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 36 (из US 2017/281764). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (ТЕЦЕНТРИК (TECENTRIQ®); MPDL3280A; IMpower110). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб (БАВЕНСИО (BAVENCIO®); MSB001071 8C). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MEDI4736). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD-L1 включает, например, атезолизумаб (IMpower133), BMS-936559 / MDX-1105 и/или RG-7446/MPDL3280A и/или YW243.55.S70, а также любое из антител, которые представлены в данном документе на Фиг. 62.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG выбирают из антитела, последовательности которого продемонстрированы на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63:

CPA.7.001, CPA.7.001.VH, CPA.7.001.VL, CPA.7.001.HC, CPA.7.001.LC и CPA.7.001.H1, CPA.7.001.H2, CPA.7.001.H3, CPA.7.001.H4; CPA.7.001.vhCDR1, CPA.7.001.vhCDR2, CPA.7.001.vhCDR3, CPA.7.001.vlCDR1, CPA.7.001.vlCDR2 и CPA.7.001.vlCDR3;

CPA.7.003, CPA.7.003.VH, CPA.7.003.VL, CPA.7.003.HC, CPA.7.003.LC, CPA.7.003.H1, CPA.7.003.H2, CPA.7.003.H3, CPA.7.003.H4; CPA.7.003.vhCDR1, CPA.7.003.vhCDR2, CPA.7.003.vhCDR3, CPA.7.003.vlCDR1, CPA.7.003.vlCDR2 и CPA.7.003.vlCDR3;

CPA.7.004, CPA.7.004.VH, CPA.7.004.VL, CPA.7.004.HC, CPA.7.004.LC, CPA.7.004.H1, CPA.7.004.H2, CPA.7.004.H3 CPA.7.004.H4; CPA.7.004.vhCDR1, CPA.7.004.vhCDR2, CPA.7.004.vhCDR3, CPA.7.004.vlCDR1, CPA.7.004.vlCDR2 и CPA.7.004.vlCDR3;

CPA.7.006, CPA.7.006.VH, CPA.7.006.VL, CPA.7.006.HC, CPA.7.006.LC, CPA.7.006.H1, CPA.7.006.H2, CPA.7.006.H3 CPA.7.006.H4; CPA.7.006.vhCDR1, CPA.7.006.vhCDR2, CPA.7.006.vhCDR3, CPA.7.006.vlCDR1, CPA.7.006.vlCDR2 и

CPA.7.006.vlCDR3;

CPA.7.008, CPA.7.008.VH, CPA.7.008.VL, CPA.7.008.HC, CPA.7.008.LC, CPA.7.008.H1, CPA.7.008.H2, CPA.7.008.H3 CPA.7.008.H4; CPA.7.008.vhCDR1, CPA.7.008.vhCDR2, CPA.7.008.vhCDR3, CPA.7.008.vlCDR1, CPA.7.008.vlCDR2 и CPA.7.008.vlCDR3;

CPA.7.009, CPA.7.009.VH, CPA.7.009.VL, CPA.7.009.HC, CPA.7.009.LC, CPA.7.009.H1, CPA.7.009.H2, CPA.7.009.H3 CPA.7.009.H4; CPA.7.009.vhCDR1, CPA.7.009.vhCDR2, CPA.7.009.vhCDR3, CPA.7.009.vlCDR1, CPA.7.009.vlCDR2 и CPA.7.009.vlCDR3;

CPA.7.010, CPA.7.010.VH, CPA.7.010.VL, CPA.7.010.HC, CPA.7.010.LC, CPA.7.010.H1, CPA.7.010.H2, CPA.7.010.H3 CPA.7.010.H4; CPA.7.010.vhCDR1, CPA.7.010.vhCDR2, CPA.7.010.vhCDR3, CPA.7.010.vlCDR1, CPA.7.010.vlCDR2 и CPA.7.010.vlCDR3;

CPA.7.011, CPA.7.011.VH, CPA.7.011.VL, CPA.7.011.HC, CPA.7.011.LC, CPA.7.011.H1, CPA.7.011.H2, CPA.7.011.H3 CPA.7.011.H4; CPA.7.011.vhCDR1, CPA.7.011.vhCDR2, CPA.7.011.vhCDR3, CPA.7.011.vlCDR1, CPA.7.011.vlCDR2 и CPA.7.011.vlCDR3;

CPA.7.012, CPA.7.012.VH, CPA.7.012.VL, CPA.7.012.HC, CPA.7.012.LC, CPA.7.012.H1, CPA.7.012.H2, CPA.7.012.H3 CPA.7.012.H4; CPA.7.012.vhCDR1, CPA.7.012.vhCDR2, CPA.7.012.vhCDR3, CPA.7.012.vlCDR1, CPA.7.012.vlCDR2 и CPA.7.012.vlCDR3;

CPA.7.013, CPA.7.013.VH, CPA.7.013.VL, CPA.7.013.HC, CPA.7.013.LC, CPA.7.013.H1, CPA.7.013.H2, CPA.7.013.H3 CPA.7.013.H4; CPA.7.013.vhCDR1, CPA.7.013.vhCDR2, CPA.7.013.vhCDR3, CPA.7.013.vlCDR1, CPA.7.013.vlCDR2 и CPA.7.013.vlCDR3;

CPA.7.014, CPA.7.014.VH, CPA.7.014.VL, CPA.7.014.HC, CPA.7.014.LC, CPA.7.014.H1, CPA.7.014.H2, CPA.7.014.H3 CPA.7.014.H4; CPA.7.014.vhCDR1, CPA.7.014.vhCDR2, CPA.7.014.vhCDR3, CPA.7.014.vlCDR1, CPA.7.014.vlCDR2 и CPA.7.014.vlCDR3;

CPA.7.015, CPA.7.015.VH, CPA.7.015.VL, CPA.7.015.HC, CPA.7.015.LC, CPA.7.015.H1, CPA.7.015.H2, CPA.7.015.H3 CPA.7.015.H4; CPA.7.015.vhCDR1, CPA.7.015.vhCDR2, CPA.7.015.vhCDR3, CPA.7.015.vlCDR1, CPA.7.015.vlCDR2 и CPA.7.015.vlCDR3;

CPA.7.017, CPA.7.017.VH, CPA.7.017.VL, CPA.7.017.HC, CPA.7.017.LC, CPA.7.017H1, CPA.7.017.H2, CPA.7.017.H3 CPA.7.017.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.000171.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.vlCDR1, CPA.7.017.vlCDR2 и CPA.7.017.vlCDR3;

CPA.7.018, CPA.7.018.VH, CPA.7.018.VL, CPA.7.018.HC, CPA.7.018.LC, CPA.7.018.H1, CPA.7.018.H2, CPA.7.018.H3 CPA.7.018.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.017.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.vlCDR1, CPA.7.017.vlCDR2 и CPA.7.017.vlCDR3;

CPA.7.019, CPA.7.019.VH, CPA.7.019.VL, CPA.7.019.HC, CPA.7.019.LC, CPA.7.019.H1, CPA.7.019.H2, CPA.7.019.H3 CPA.7.019.H4; CPA.7.019.vhCDR1, CPA.7.019.vhCDR2, CPA.7.019.vhCDR3, CPA.7.019.vlCDR1, CPA.7.019.vlCDR2 и CPA.7.019.vlCDR3;

CPA.7.021, CPA.7.021.VH, CPA.7.021.VL, CPA.7.021.HC, CPA.7.021.LC, CPA.7.021.H1, CPA.7.021.H2, CPA.7.021.H3 CPA.7.021.H4; CPA.7.021.vhCDR1, CPA.7.021.vhCDR2, CPA.7.021.vhCDR3, CPA.7.021.vlCDR1, CPA.7.021.vlCDR2 и CPA.7.021.vlCDR3;

CPA.7.022, CPA.7.022.VH, CPA.7.022.VL, CPA.7.022.HC, CPA.7.022.LC, CPA.7.022.H1, CPA.7.022.H2, CPA.7.022.H3 CPA.7.022.H4; CPA.7.022.vhCDR1, CPA.7.022.vhCDR2, CPA.7.002201.vhCDR3, CPA.7.022.vlCDR1, CPA.7.022.vlCDR2 и CPA.7.022.vlCDR3;

CPA.7.023, CPA.7.023.VH, CPA.7.023.VL, CPA.7.023.HC, CPA.7.023.LC, CPA.7.023.H1, CPA.7.023.H2, CPA.7.023.H3 CPA.7.023.H4; CPA.7.023.vhCDR1, CPA.7.023.vhCDR2, CPA.7.023.vhCDR3, CPA.7.023.vlCDR1, CPA.7.023.vlCDR2 и CPA.7.023.vlCDR3;

CPA.7.024, CPA.7.024.VH, CPA.7.024.VL, CPA.7.024.HC, CPA.7.024.LC, CPA.7.024.H1, CPA.7.024.H2, CPA.7.024.H3 CPA.7.024.H4; CPA.7.024.vhCDR1, CPA.7.024.vhCDR2, CPA.7.024.vhCDR3, CPA.7.024.vlCDR1, CPA.7.024.vlCDR2 и CPA.7.024.vlCDR3;

CPA.7.033, CPA.7.033.VH, CPA.7.033.VL, CPA.7.033.HC, CPA.7.033.LC, CPA.7.033.H1, CPA.7.033.H2, CPA.7.033.H3 CPA.7.033.H4; CPA.7.033.vhCDR1, CPA.7.033.vhCDR2, CPA.7.033.vhCDR3, CPA.7.033.vlCDR1, CPA.7.033.vlCDR2 и CPA.7.033.vlCDR3;

CPA.7.034, CPA.7.034.VH, CPA.7.034.VL, CPA.7.034.HC, CPA.7.034.LC, CPA.7.034.H1, CPA.7.034.H2, CPA.7.034.H3 CPA.7.034.H4; CPA.7.034.vhCDR1, CPA.7.034.vhCDR2, CPA.7.034.vhCDR3, CPA.7.034.vlCDR1, CPA.7.034.vlCDR2 и CPA.7.034.vlCDR3;

CPA.7.036, CPA.7.036.VH, CPA.7.036.VL, CPA.7.036.HC, CPA.7.036.LC,

CPA.7.036.H1, CPA.7.036.H2, CPA.7.036.H3 CPA.7.036.H4; CPA.7.036.vhCDR1, CPA.7.036.vhCDR2, CPA.7.036.vhCDR3, CPA.7.036.vlCDR1, CPA.7.036.vlCDR2 и CPA.7.036.vlCDR3;

CPA.7.040, CPA.7.040.VH, CPA.7.040.VL, CPA.7.040.HC, CPA.7.040.LC, CPA.7.040.H1, CPA.7.040.H2, CPA.7.040.H3 и CPA.7.040. H4; CPA.7.040.vhCDR1, CPA.7.040.vhCDR2, CPA.7.040.vhCDR3, CPA.7.040.vlCDR1, CPA.7.040.vlCDR2 и CPA.7.040.vlCDR3;

CPA.7.046, CPA.7.046.VH, CPA.7.046.VL, CPA.7.046.HC, CPA.7.046.LC, CPA.7.046.H1, CPA.7.046.H2, CPA.7.046.H3 CPA.7.046.H4; CPA.7.046.vhCDR1, CPA.7.046.vhCDR2, CPA.7.046.vhCDR3, CPA.7.046.vlCDR1, CPA.7.046.vlCDR2 и CPA.7.046.vlCDR3;

CPA.7.047, CPA.7.047.VH, CPA.7.047.VL, CPA.7.047.HC, CPA.7.047.LC, CPA.7.047.H1, CPA.7.047.H2, CPA.7.047.H3 CPA.7.047.H4; CPA.7.047.vhCDR1, CPA.7.047.vhCDR2, CPA.7.047.vhCDR3, CPA.7.047.vlCDR1, CPA.7.004701.vlCDR2 и CPA.7.047.vlCDR3;

CPA.7.049, CPA.7.049.VH, CPA.7.049.VL, CPA.7.049.HC, CPA.7.049.LC, CPA.7.049.H1, CPA.7.049.H2, CPA.7.049.H3 CPA.7.049.H4; CPA.7.049.vhCDR1, CPA.7.049.vhCDR2, CPA.7.049.vhCDR3, CPA.7.049.vlCDR1, CPA.7.049.vlCDR2 и CPA.7.049.vlCDR3; а также

CPA.7.050, CPA.7.050.VH, CPA.7.050.VL, CPA.7.050.HC, CPA.7.050.LC, CPA.7.050.H1, CPA.7.050.H2, CPA.7.050.H3 CPA.7.050.H4, CPA.7.050.vhCDR1, CPA.7.050.vhCDR2, CPA.7.050.vhCDR3, CPA.7.050.vlCDR1, CPA.7.050.vlCDR2 и CPA.7.050.vlCDR3.

CPA.7.028, CPA.7.028.VH, CPA.7.028.VL, CPA.7.028.HC, CPA.7.028.LC, CPA.7.028.H1, CPA.7.028.H2, CPA.7.028.H3 и CPA.7.028. H4; CPA.7.028.vhCDR1, CPA.7.028.vhCDR2, CPA.7.028.vhCDR3, CPA.7.028.vlCDR1, CPA.7.028.vlCDR2 и CPA.7.028.vlCDR3.

CPA.7.030, CPA.7.030.VH, CPA.7.030.VL, CPA.7.030.HC, CPA.7.030.LC, CPA.7.030.H1, CPA.7.030.H2, CPA.7.030.H3 и CPA.7.030. H4; CPA.7.030.vhCDR1, CPA.7.030.vhCDR2, CPA.7.030.vhCDR3, CPA.7.030.vlCDR1, CPA.7.030.vlCDR2 и CPA.7.030.vlCDR3.

CPA.7.041, CPA.7.041.VH, CPA.7.041.VL, CPA.7.041.HC, CPA.7.041.LC, CPA.7.041.H1, CPA.7.041.H2, CPA.7.041.H3 и CPA.7.041. H4; CPA.7.041.vhCDR1, CPA.7.041.vhCDR2, CPA.7.041.vhCDR3, CPA.7.041.vlCDR1, CPA.7.041.vlCDR2 и CPA.7.041.vlCDR3.

CPA.7.016, CPA.7.016.VH, CPA.7.016.VL, CPA.7.016.HC, CPA.7.016.LC, CPA.7.016.H1, CPA.7.016.H2, CPA.7.016.H3 и CPA.7.016. H4; CPA.7.016.vhCDR1, CPA.7.016.vhCDR2, CPA.7.016.vhCDR3, CPA.7.016.vlCDR1, CPA.7.016.vlCDR2 и CPA.7.016.vlCDR3.

CPA.7.020, CPA.7.020.VH, CPA.7.020.VL, CPA.7.020.HC, CPA.7.020.LC, CPA.7.020.H1, CPA.7.020.H2, CPA.7.020.H3 и CPA.7.020. H4; CPA.7.020.vhCDR1, CPA.7.020.vhCDR2, CPA.7.020.vhCDR3, CPA.7.020.vlCDR1, CPA.7.020.vlCDR2 и CPA.7.020.vlCDR3.

CPA.7.038, CPA.7.038.VH, CPA.7.038.VL, CPA.7.038.HC, CPA.7.038.LC, CPA.7.038.H1, CPA.7.038.H2, CPA.7.038.H3 и CPA.7.038. H4; CPA.7.038.vhCDR1, CPA.7.038.vhCDR2, CPA.7.038.vhCDR3, CPA.7.038.vlCDR1, CPA.7.038.vlCDR2 и CPA.7.038.vlCDR3.

CPA.7.044, CPA.7.044.VH, CPA.7.044.VL, CPA.7.044.HC, CPA.7.044.LC, CPA.7.044.H1, CPA.7.044.H2, CPA.7.044.H3 и CPA.7.044. H4; CPA.7.044.vhCDR1, CPA.7.044.vhCDR2, CPA.7.044.vhCDR3, CPA.7.044.vlCDR1, CPA.7.044.vlCDR2 и CPA.7.044.vlCDR3.

CPA.7.045, CPA.7.045.VH, CPA.7.045.VL, CPA.7.045.HC, CPA.7.045.LC, CPA.7.045.H1, CPA.7.045.H2, CPA.7.045.H3 и CPA.7.045. H4; CPA.7.045.vhCDR1, CPA.7.045.vhCDR2, CPA.7.045.vhCDR3, CPA.7.045.vlCDR1, CPA.7.045.vlCDR2 и CPA.7.045.vlCDR3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT выбирают из антитела, последовательности которого продемонстрированы на Фиг. 3:

CPA.9.018, CPA.9.018.VH, CPA.9.018.VL, CPA.9.018.HC, CPA.9.018.LC, CPA.9.018.H1, CPA.9.018.H2, CPA.9.018.H3, CPA.9.018.H4; CPA.9.018.H4(S241P); CPA.9.018.vhCDR1, CPA.9.018.vhCDR2, CPA.9.018.vhCDR3, CPA.9.018.vlCDR1, CPA.9.018.vlCDR2, CPA.9.018.vlCDR3 и scFv-CPA.9.018;

CPA.9.027, CPA.9.027.VH, CPA.9.027.VL, CPA.9.027.HC, CPA.9.027.LC, CPA.9.027.H1, CPA.9.027.H2, CPA.9.027.H3, CPA.9.027.H4; CPA.9.018.H4(S241P); CPA.9.027.vhCDR1, CPA.9.027.vhCDR2, CPA.9.027.vhCDR3, CPA.9.027.vlCDR1, CPA.9.027.vlCDR2, CPA.9.027.vlCDR3 и scFv-CPA.9.027;

CPA.9.049, CPA.9.049.VH, CPA.9.049.VL, CPA.9.049.HC, CPA.9.049.LC, CPA.9.049.H1, CPA.9.049.H2, CPA.9.049.H3; CPA.9.049.H4; CPA.9.049.H4(S241P); CPA.9.049.vhCDR1, CPA.9.049.vhCDR2, CPA.9.049.vhCDR3, CPA.9.049.vlCDR1, CPA.9.049.vlCDR2, CPA.9.049.vlCDR3 и scFv-CPA.9.049;

CPA.9.057, CPA.9.057.VH, CPA.9.057.VL, CPA.9.057.HC, CPA.9.057.LC,

CPA.9.057.H1, CPA.9.057.H2, CPA.9.057.H3; CPA.9.057.H4; CPA.9.057.H4(S241P); CPA.9.057.vhCDR1, CPA.9.057.vhCDR2, CPA.9.057.vhCDR3, CPA.9.057.vlCDR1, CPA.9.057.vlCDR2, CPA.9.057.vlCDR3 и scFv-CPA.9.057;

CPA.9.059, CPA.9.059.VH, CPA.9.059.VL, CPA.9.059.HC, CPA.9.059.LC, CPA.9.059.H1, CPA.9.059.H2, CPA.9.059.H3; CPA.9.059.H4; CPA.9.059.H4(S241P); CPA.9.059.vhCDR1, CPA.9.059.vhCDR2, CPA.9.059.vhCDR3, CPA.9.059.vlCDR1, CPA.9.059.vlCDR2, CPA.9.059.vlCDR3 и scFv-CPA.9.059;

CPA.9.083, CPA.9.083.VH, CPA.9.083.VL, CPA.9.083.HC, CPA.9.083.LC, CPA.9.083.H1, CPA.9.083.H2, CPA.9.083.H3; CPA.9.083.H4; CPA.9.083.H4(S241P); CPA.9.083.vhCDR1, CPA.9.083.vhCDR2, CPA.9.083.vhCDR3, CPA.9.083.vlCDR1, CPA.9.083.vlCDR2, CPA.9.083.vlCDR3 и scFv-CPA.9.083;

CPA.9.086, CPA.9.086.VH, CPA.9.086.VL, CPA.9.086.HC, CPA.9.086.LC, CPA.9.086.H1, CPA.9.086.H2, CPA.9.086.H3; CPA.9.086.H4; CPA.9.086.H4(S241P); CPA.9.086.vhCDR1, CPA.9.086.vhCDR2, CPA.9.086.vhCDR3, CPA.9.086.vlCDR1, CPA.9.086.vlCDR2, CPA.9.086.vlCDR3 и scFv-CPA.9.086;

CPA.9.089, CPA.9.089.VH, CPA.9.089.VL, CPA.9.089.HC, CPA.9.089.LC, CPA.9.089.H1, CPA.9.089.H2, CPA.9.089.H3; CPA.9.089.H4; CPA.9.089.H4(S241P); CPA.9.089.vhCDR1, CPA.9.089.vhCDR2, CPA.9.089.vhCDR3, CPA.9.089.vlCDR1, CPA.9.089.vlCDR2, CPA.9.089.vlCDR3 и scFv-CPA.9.089;

CPA.9.093, CPA.9.093.VH, CPA.9.093.VL, CPA.9.093.HC, CPA.9.093.LC, CPA.9.093.H1, CPA.9.093.H2, CPA.9.093.H3; CPA.9.093.H4; CPA.9.093.H4(S241P); CPA.9.093.vhCDR1, CPA.9.093.vhCDR2, CPA.9.093.vhCDR3, CPA.9.093.vlCDR1, CPA.9.093.vlCDR2, CPA.9.093.vlCDR3 и scFv-CPA.9.093;

CPA.9.101, CPA.9.101.VH, CPA.9.101.VL, CPA.9.101.HC, CPA.9.101.LC, CPA.9.101.H1, CPA.9.101.H2, CPA.9.101.H3; CPA.9.101.H4; CPA.9.101.H4(S241P); CPA.9.101.vhCDR1, CPA.9.101.vhCDR2, CPA.9.101.vhCDR3, CPA.9.101.vlCDR1, CPA.9.101.vlCDR2, CPA.9.101.vlCDR3 и scFv-CPA.9.101; а также

CPA.9.103, CPA.9.103.VH, CPA.9.103.VL, CPA.9.103.HC, CPA.9.103.LC, CPA.9.103.H1, CPA.9.103.H2, CPA.9.103.H3; CPA.9.103.H4; CPA.9.103.H4(S241P); CPA.9.103.vhCDR1, CPA.9.103.vhCDR2, CPA.9.103.vhCDR3, CPA.9.103.vlCDR1, CPA.9.103.vlCDR2, CPA.9.103.vlCDR3 и scFv-CPA.9.103.

CHA.9.536.1, CHA.9.536.1.VH, CHA.9.536.1.VL, CHA.9.536.1.HC, CHA.9.536.1.LC, CHA.9.536.1.H1, CHA.9.536.1.H2, CHA.9.536.1.H3; CHA.9.536.1.H4, CHA.9.536.1.H4(S241P), CHA.9.536.1.vhCDR1, CHA.9.536.1.vhCDR2, CHA.9.536.1.vhCDR3, CHA.9.536.1.vlCDR1, CHA.9.536.1.vlCDR2 и CHA.9.536.1.vhCDR3;

CHA.9.536.3, CHA.9.536.3.VH, CHA.9.536.3.VL, CHA.9.536.3.HC, CHA.9.536.3.LC, CHA.9.536.3.H1, CHA.9.536.3.H2, CHA.9.536.3.H3; CHA.9.536.3.H4, CHA.9.536.3.H4(S241P); CHA.9.536.3.vhCDR1, CHA.9.536.3.vhCDR2, CHA.9.536.3.vhCDR3, CHA.9.536.3.vlCDR1, CHA.9.536.3.vlCDR2 и CHA.9.536.3.vhCDR3;

CHA.9.536.4, CHA.9.536.4.VH, CHA.9.536.4.VL, CHA.9.536.4.HC, CHA.9.536.4.LC, CHA.9.536.4.H1, CHA.9.536.4.H2, CHA.9.536.4.H3; CHA.9.536.4.H4, CHA.9.536.4.H4(S241P), CHA.9.536.4.vhCDR1, CHA.9.536.4.vhCDR2, CHA.9.536.4.vhCDR3, CHA.9.536.4.vlCDR1, CHA.9.536.4.vlCDR2 и CHA.9.536.4.vhCDR3;

CHA.9.536.5, CHA.9.536.5.VH, CHA.9.536.5.VL, CHA.9.536.5.HC, CHA.9.536.5.LC, CHA.9.536.5.H1, CHA.9.536.5.H2, CHA.9.536.5.H3; CHA.9.536.5.H4, CHA.9.536.5.H4(S241P), CHA.9.536.5.vhCDR1, CHA.9.536.5.vhCDR2, CHA.9.536.5.vhCDR3, CHA.9.536.5.vlCDR1, CHA.9.536.5.vlCDR2 и CHA.9.536.5.vhCDR3;

CHA.9.536.6, CHA.9.536.6.VH, CHA.9.536.6.VL, CHA.9.536.6.HC, CHA.9.536.6.LC, CHA.9.536.6.H1, CHA.9.536.6.H2, CHA.9.536.6.H3; CHA.9.536.6.H4, CHA.9.536.6.vhCDR1, CHA.9.536.6.vhCDR2, CHA.9.536.6.vhCDR3, CHA.9.536.6.vlCDR1, CHA.9.536.6.vlCDR2 и CHA.9.536.6.vhCDR3;

CHA.9.536.7, CHA.9.536.7.VH, CHA.9.536.7.VL, CHA.9.536.7.HC, CHA.9.536.7.LC, CHA.9.536.7.H1, CHA.9.536.7.H2, CHA.9.536.7.H3; CHA.9.536.7.H4, CHA.9.536.5.H4(S241P); CHA.9.536.7.vhCDR1, CHA.9.536.7.vhCDR2, CHA.9.536.7.vhCDR3, CHA.9.536.7.vlCDR1, CHA.9.536.7.vlCDR2 и CHA.9.536.7.vhCDR3;

CHA.9.536.8, CHA.9.536.8.VH, CHA.9.536.8.VL, CHA.9.536.8.HC, CHA.9.536.8.LC, CHA.9.536.8.H1, CHA.9.536.8.H2, CHA.9.536.8.H3; CHA.9.536.8.H4, CHA.9.536.8.H4(S241P), CHA.9.536.8.vhCDR1, CHA.9.536.8.vhCDR2, CHA.9.536.8.vhCDR3, CHA.9.536.8.vlCDR1, CHA.9.536.8.vlCDR2 и CHA.9.536.8.vhCDR3;

CHA.9.560.1, CHA. 9,560,1VH, CHA. 9.560.1.VL, CHA. 9.560.1.HC, CHA. 9.560.1.LC, CHA. 9.560.1.H1, CHA. 9.560.1.H2, CHA. 9.560.1.H3; CHA. 9.560.1.H4, CHA. 9.560.1.H4 (S241P), CHA. 9.560.1.vhCDR1, CHA. 9.560.1.vhCDR2, CHA. 9.560.1.vhCDR3, CHA. 9.560.1.vlCDR1, CHA. 9.560.1.vlCDR2 и CHA. 9.560.1.vhCDR3;

CHA.9.560.3, CHA. 9.560. 3VH, CHA. 9.560. 3.VL, CHA. 9.560. 3.HC, CHA. 9.560. 3.LC, CHA. 9.560. 3.H1, CHA. 9.560. 3.H2, CHA. 9.560. 3.H3; CHA.9.560.3.H4, CHA.9.560.3.H4 (S241P); CHA. 9.560. 3.vhCDR1, CHA. 9.560. 3.vhCDR2, CHA. 9.560. 3.vhCDR3, CHA. 9.560. 3.vlCDR1, CHA. 9.560. 3.vlCDR2 и CHA. 9.560. 3.vhCDR3;

CHA.9.560.4, CHA. 9.560. 4VH, CHA. 9.560. 4.VL, CHA. 9.560. 4.HC, CHA. 9.560. 4.LC, CHA. 9.560. 4.H1, CHA. 9.560. 4.H2, CHA. 9.560. 4.H3; CHA.9.560.4.H4, CHA.9.560.4.H4 (S241P), CHA. 9.560. 4.vhCDR1, CHA. 9.560. 4.vhCDR2, CHA. 9.560.

4.vhCDR3, CHA. 9.560. 4.vlCDR1, CHA. 9.560. 4.vlCDR2 и CHA. 9.560. 4.vhCDR3;

CHA.9.560.5, CHA. 9.560. 5VH, CHA. 9.560. 5.VL, CHA. 9.560. 5.HC, CHA. 9.560. 5.LC, CHA. 9.560. 5.H1, CHA. 9.560. 5.H2, CHA. 9.560. 5.H3; CHA. 9.560. 5.H4, CHA. 9.560. 5.vhCDR1, CHA. 9.560. 5.vhCDR2, CHA. 9.560. 5.vhCDR3, CHA. 9.560. 5.vlCDR1, CHA. 9.560. 5.vlCDR2 и CHA. 9.560. 5.vhCDR3;

CHA.9.560.6, CHA. 9.560. 6VH, CHA. 9.560. 6.VL, CHA. 9.560. 6.HC, CHA. 9.560. 6.LC, CHA. 9.560. 6.H1, CHA. 9.560. 6.H2, CHA. 9.560. 6.H3; CHA.9.560.6.H4, CHA.9.560.6.H4 (S241P), CHA. 9.560. 6.vhCDR1, CHA. 9.560. 6.vhCDR2, CHA. 9.560. 6.vhCDR3, CHA. 9.560. 6.vlCDR1, CHA. 9.560. 6.vlCDR2 и CHA. 9.560. 6.vhCDR3;

CHA.9.560.7, CHA. 9.560. 7VH, CHA. 9.560. 7.VL, CHA. 9.560. 7.HC, CHA. 9.560. 7.LC, CHA. 9.560. 7.H1, CHA. 9.560. 7.H2, CHA. 9.560. 7.H3; CHA.9.560.7.H4; CHA.9.560.7.H4 (S241P); CHA. 9.560. 7.vhCDR1, CHA. 9.560. 7.vhCDR2, CHA. 9.560. 7.vhCDR3, CHA. 9.560. 7.vlCDR1, CHA. 9.560. 7.vlCDR2 и CHA. 9.560. 7.vhCDR3;

CHA.9.560.8, CHA. 9.560. 8VH, CHA. 9.560. 8.VL, CHA. 9.560. 8.HC, CHA. 9.560. 8.LC, CHA. 9.560. 8.H1, CHA. 9.560. 8.H2, CHA. 9.560. 8.H3; CHA.9.560.8.H4, CHA.9.560.8.H4 (S241P); CHA. 9.560. 8.vhCDR1, CHA. 9.560. 8.vhCDR2, CHA. 9.560. 8.vhCDR3, CHA. 9.560. 8.vlCDR1, CHA. 9.560. 8.vlCDR2, а также CHA. 9.560. 8.vhCDR3;

CHA.9.546.1, CHA. 9. 546,1VH, CHA. 9. 546.1.VL, CHA. 9. 546.1.HC, CHA. 9. 546.1.LC, CHA. 9. 546.1.H1, CHA. 9. 546.1.H2, CHA. 9. 546.1.H3; CHA.9.546.1.H4, CHA.9.546.1.H4 (S241P), CHA. 9. 546.1.vhCDR1, CHA. 9. 546.1.vhCDR2, CHA. 9. 546.1.vhCDR3, CHA. 9. 546.1.vlCDR1, CHA. 9. 546.1.vlCDR2 и CHA. 9. 546.1.vhCDR3;

CHA.9.547.1, CHA. 9. 547,1VH, CHA. 9. 547.1.VL, CHA. 9. 547.1.HC, CHA. 9. 547.1.LC, CHA. 9. 547.1.H1, CHA. 9. 547.1.H2, CHA. 9. 547.1.H3; CHA.9.547.1.H4, CHA.9.547.1.H4 (S241P), CHA. 9. 547.1.vhCDR1, CHA. 9. 547.1.vhCDR2, CHA. 9. 547.1.vhCDR3, CHA. 9. 547.1.vlCDR1, CHA. 9. 547.1.vlCDR2 и CHA. 9. 547.1.vhCDR3;

CHA.9.547.2, CHA. 9. 547. 2VH, CHA. 9. 547. 2.VL, CHA. 9. 547. 2.HC, CHA. 9. 547. 2.LC, CHA. 9. 547. 2.H1, CHA. 9. 547. 2.H2, CHA. 9. 547. 2.H3; CHA.9.547.2.H4, CHA.9.547.2.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 2.vhCDR1, CHA. 9. 547. 2.vhCDR2, CHA. 9. 547. 2.vhCDR3, CHA. 9. 547. 2.vlCDR1, CHA. 9. 547. 2.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 2.vhCDR3;

CHA.9.547.3, CHA. 9. 547. 3VH, CHA. 9. 547. 3.VL, CHA. 9. 547. 3.HC, CHA. 9. 547. 3.LC, CHA. 9. 547. 3.H1, CHA. 9. 547. 3.H2, CHA. 9. 547. 3.H3; CHA.9.547.3.H4, CHA.9.547.3.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 3.vhCDR1, CHA. 9.547. 3.vhCDR2, CHA. 9. 547. 3.vhCDR3, CHA. 9. 547. 3.vlCDR1, CHA. 9. 547. 3.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 3.vhCDR3;

CHA.9.547.4, CHA. 9. 547. 4VH, CHA. 9. 547. 4.VL, CHA. 9. 547. 4.HC, CHA. 9.547. 4.LC, CHA. 9. 547. 4.H1, CHA. 9. 547. 4.H2, CHA. 9. 547. 4.H3; CHA.9.547.4.H4, CHA.9.547.4.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 4.vhCDR1, CHA. 9. 547. 4.vhCDR2, CHA. 9. 547. 4.vhCDR3, CHA. 9. 547. 4.vlCDR1, CHA. 9. 547. 4.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 4.vhCDR3;

CHA.9.547.6, CHA. 9. 547. 6 VH, CHA. 9. 547. 6.VL, CHA. 9. 547. 6.HC, CHA. 9. 547. 6.LC, CHA. 9. 547. 6.H1, CHA. 9. 547. 6.H2, CHA. 9. 547. 6.H3; CHA.9.547.6.H4, CHA.9.547.6.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 6.vhCDR1, CHA. 9. 547. 6.vhCDR2, CHA. 9. 547. 6.vhCDR3, CHA. 9. 547. 6.vlCDR1, CHA. 9. 547. 6.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 6.vhCDR3;

CHA.9.547.7, CHA. 9. 547. 7VH, CHA. 9. 547. 7.VL, CHA. 9. 547. 7.HC, CHA. 9. 547. 7.LC, CHA. 9. 547. 7.H1, CHA. 9. 547. 7.H2, CHA. 9. 547. 7.H3; CHA.9.547.7.H4, CHA.9.547.7.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 7.vhCDR1, CHA. 9. 547. 7.vhCDR2, CHA. 9. 547. 7.vhCDR3, CHA. 9. 547. 7.vlCDR1, CHA. 9. 547. 7.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 7.vhCDR3;

CHA.9.547.8, CHA. 9. 547. 8VH, CHA. 9. 547. 8.VL, CHA. 9. 547. 8.HC, CHA.9.547.8.LC, CHA. 9. 547. 8.H1, CHA. 9. 547. 8.H2, CHA. 9. 547. 8.H3; CHA.9.547.8.H4, CHA.9.547.8.H4 (S241P), CHA. 9. 547. 8.vhCDR1, CHA. 9. 547. 8.vhCDR2, CHA. 9. 547. 8.vhCDR3, CHA. 9. 547. 8.vlCDR1, CHA. 9. 547. 8.vlCDR2, а также CHA. 9. 547. 8.vhCDR3;

CHA.9.547.9, CHA.9.547.9, CHA.9.547.9VH, CHA.9.547.9.VL, CHA.9. 547.9.HC, CHA.9.547.9.LC, CHA.9.547.9.H1, CHA.9.547.9.H2, CHA.9.547.9.H3; CHA.9.547.9.H4, CHA.9.547.9.H4, CHA.9.547.9.H4(S241P), CHA.9.547.9.H4(S241P), CHA.9.547.9.vhCDR1, CHA.9.547.9.vhCDR2, CHA.9.547.9.vhCDR3, CHA.9.547.9.vlCDR1, CHA.9.547.9.vlCDR2 и CHA.9.547.9.vhCDR3;

CHA.9.547.13, CHA.9.547.13, CHA.9.547. 13VH, CHA.9. 547.13.VL, CHA.9. 547.13.HC, CHA. 9.547.13.LC, CHA. 9.547.13.H1, CHA.9.547.13.H2, CHA.9. 547.13.H3; CHA.9.547.13.H4, CHA.9.547.13.H4, CHA.9.547.13.H4 (S241P), CHA.9.547.13.H4 (S241P), CHA. 9. 547.13.vhCDR1, CHA.9.547.13.vhCDR2, CHA.9.547. 13.vhCDR3, CHA. 9. 547.13.vlCDR1, CHA. 9. 547.13.vlCDR2 и CHA. 9. 547. 13.vhCDR3;

CHA.9.541.1, CHA. 9. 541.1.VH, CHA. 9. 541.1.VL, CHA. 9. 541.1.HC, CHA. 9. 541.1.LC, CHA. 9. 541.1.H1, CHA. 9. 541.1.H2, CHA. 9. 541.1.H3; CHA.9.541.1.H4, CHA.9.541.1.H4 (S241P), CHA. 9. 541.1.vhCDR1, CHA. 9. 541.1.vhCDR2, CHA. 9. 541.1.vhCDR3, CHA. 9. 541.1.vlCDR1, CHA. 9. 541.1.vlCDR2 и CHA. 9.541.1.vhCDR3;

CHA.9.541.3, CHA. 9. 541. 3.VH, CHA. 9. 541. 3.VL, CHA. 9. 541. 3.HC, CHA. 9. 541. 3.LC, CHA. 9. 541. 3.H1, CHA. 9. 541. 3.H2, CHA. 9. 541. 3.H3; CHA.9.541.3.H4, CHA.9.541.3.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 3.vhCDR1, CHA. 9. 541. 3.vhCDR2, CHA. 9. 541. 3.vhCDR3, CHA. 9. 541. 3.vlCDR1, CHA. 9. 541. 3.vlCDR2 и CHA. 9.541. 3.vhCDR3;

CHA.9.541.4, CHA. 9. 541.4.VH, CHA. 9. 541. 4.VL, CHA. 9. 541. 4.HC, CHA. 9. 541. 4.LC, CHA. 9. 541. 4.H1, CHA. 9. 541. 4.H2, CHA. 9. 541. 4.H3; CHA.9.541.4.H4, CHA.9.541.4.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 4.vhCDR1, CHA. 9. 541. 4.vhCDR2, CHA. 9. 541.

4.vhCDR3, CHA. 9. 541. 4.vlCDR1, CHA. 9. 541. 4.vlCDR2 и CHA. 9.541. 4.vhCDR3;

CHA.9.541.5, CHA. 9. 541. 5.VH, CHA. 9. 541. 5.VL, CHA. 9. 541. 5.HC, CHA. 9. 541. 5.LC, CHA. 9. 541. 5.H1, CHA. 9. 541. 5.H2, CHA. 9. 541. 5.H3; CHA.9.541.5.H4, CHA.9.541.5.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 5.vhCDR1, CHA. 9. 541. 5.vhCDR2, CHA. 9. 541. 5.vhCDR3, CHA. 9. 541. 5.vlCDR1, CHA. 9. 541. 5.vlCDR2 и CHA. 9.541. 5.vhCDR3;

CHA.9.541.6, CHA. 9. 541. 6.VH, CHA. 9. 541. 6.VL, CHA. 9. 541. 6.HC, CHA. 9. 541. 6.LC, CHA. 9. 541. 6.H1, CHA. 9. 541. 6.H2, CHA. 9. 541.6.H3; CHA.9.541.6.H4, CHA.9.541.6.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 6.vhCDR1, CHA. 9. 541. 6.vhCDR2, CHA. 9. 541. 6.vhCDR3, CHA. 9. 541. 6.vlCDR1, CHA. 9. 541. 6.vlCDR2 и CHA. 9.541. 6.vhCDR3;

CHA.9.541.7, CHA. 9. 541. 7.VH, CHA. 9. 541. 7.VL, CHA. 9. 541. 7.HC, CHA. 9. 541. 7.LC, CHA. 9. 541. 7.H1, CHA. 9. 541. 7.H2, CHA. 9. 541. 7.H3; CHA.9.541.7.H4, CHA.9.541.7.H4 (S241P), CHA. 9. 541. 7.vhCDR1, CHA. 9. 541. 7.vhCDR2, CHA. 9. 541. 7.vhCDR3, CHA. 9. 541. 7.vlCDR1, CHA. 9. 541. 7.vlCDR2 и CHA. 9.541. 7.vhCDR3; и

CHA.9.541.8, CHA. 9. 541. 8.VH, CHA. 9. 541. 8.VL, CHA. 9. 541. 8.HC, CHA. 9. 541. 8.LC, CHA. 9. 541. 8.H1, CHA. 9. 541. 8.H2, CHA. 9. 541. 8.H3; CHA.9.541.8.H4, CHA.9.541.8.H4 (S241P); CHA. 9. 541. 8vhCDR1, CHA. 9. 541. 8.vhCDR2, CHA. 9. 541. 8.vhCDR3, CHA. 9. 541. 8.vlCDR1, CHA. 9. 541. 8.vlCDR2, а также CHA. 9.541. 8.vhCDR3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой ниволумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT

представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой

CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти- PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой IBI308.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT

представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой BGB-A317.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой антитело анти-PD-1, как указано в публикации патента США № 2017/0081409.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-1 представляет собой цемиплимаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT

представляет собой CPA.9.083.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-PVRIG представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 5 или на Фиг. 63.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб, а антитело анти-TIGIT представляет собой одно из антител, указанных выше и/или на Фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления антитело против TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело против PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой

CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти- PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой атезолизумаб.

В некоторых вариантах осуществления антитело против TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело против PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT

представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой авелумаб.

В некоторых вариантах осуществления антитело против TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело против PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4 (S241P), а антитело против PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.083.H4 (S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CPA.9.086.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.7.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.538.1.2.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой CHA.9.547.13.H4(S241P), антитело анти-PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4(S241P), а антитело анти-PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

B. Анализ биомаркеров

Как продемонстрировано в данном документе, выбор комбинированной терапии для введения может быть осуществлен с применением оценки экспрессии конкретных биомаркеров из биоптата опухоли. То есть, взяв биопсию из образца опухоли пациента и проверив наличие и содержание определенных белков с помощью окрашивания и сортировки белка, можно выбрать подходящую терапию. Как продемонстрировано в Примере 2, клетки опухолей можно подвергать скринингу для выявления популяций иммунных и неиммунных клеток, а затем оценивать популяции иммунных клеток на уровни ряда биомаркеров, включая PD-1, PD-L1, PVRIG, PVR, PVRL2 и TIGIT, в том числе путем анализа уровней как лиганда, так и антигена.

Таким образом, например, чтобы идентифицировать популяции иммунных клеток, антитела к одному или большему количеству из следующих маркеров: CD45, CD3, CD8, CD33, CD25, CD127, CD14, CD4 и CD56, можно оценить для классификации популяций клеток в образце опухоли, как продемонстрировано ниже в Таблице 1:

Название подмножества клеток	Гейтирующие маркеры
$CD4^+$ Т-клетки	$CD45^+$ $CD3^+$ $CD14^-$ $CD4^+$
$CD8^+$ Т-клетки	$CD45^+$ $CD3^+$ $CD14^-$ $CD8^+$
$CD4^-$ $CD8^-$ Т-клетки	$CD45^+$ $CD3^+$ $CD14^-$ $CD4^-$ $CD8^-$
NK клетки	$CD45^+$ $CD3^-$ $CD14^-$ $CD56^+$
Моноциты	$CD45^+$ $CD3^-$ $CD14^+$
mDC	$CD45^+$ $CD3^-$ $CD14^-$ $CD56^-$ $CD33^{выс}$
pDC	$CD45^+$ $CD3^-$ $CD14^-$ $CD56^-$ $CD33^{средн}$
$CD45^-$ клетки	$CD45^-$

Несколько из этих типов клеток затем оценивают на экспрессию одного или большего количества из следующих маркеров: PD-1, PD-L1, PVRIG, PVR, PVRL2 и TIGIT, как правило, с применением меченых антител, и подсчитывают. Если процент PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% (> 1%) по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными антителом, соответствующим антителу изотипического контроля, для применяемых антител, то необходимо вводить трехкомпонентную комбинацию антител анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1. Тогда как пациентам, имеющим PD-L1-положительные опухолевые клетки или иммунные клетки в количестве ниже 1% (<1%) по сравнению с изотипическим контролем, следует вводить двухкомпонентную комбинацию антител анти-TIGIT и анти-PVRIG.

1. Комбинированная терапия антителами анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, после того как иммунные клетки опухоли в необязательном порядке будут проанализированы на экспрессию по меньшей мере одного маркера клеточной поверхности, выбранного из PD-1, PD-L1, PVRIG, PVR, PVRL2 и TIGIT, могут приниматься решения относительно способа терапии. В случае, когда процент экспрессии PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток составляет > 1%, пациенту можно вводить трехкомпонентную комбинацию антител анти-TIGIT, анти-PVRIG и анти-PD-1, как описано в данном документе.

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и пембролизумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом.

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и ниволумабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом.

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и цемиплимабом.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и цемиплимабом. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и цемиплимабом.

2. Комбинированная терапия антителами анти-TIGIT и анти-PVRIG

Аналогичным образом, после того как иммунные клетки опухоли будут проанализированы на экспрессию по меньшей мере одного маркера клеточной поверхности, выбранного из PD-1, PD-L1, PVRIG, PVR, PVRL2 и TIGIT, могут приниматься решения относительно способа терапии. В случае, когда процент экспрессии PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток составляет < 1%, пациенту можно вводить двухкомпонентную комбинацию антител анти-TIGIT и анти-PVRIG, как описано в данном документе.

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P).

В одном варианте осуществления данного изобретения предлагаются комбинации антител анти-TIGIT по данному изобретению и антител анти-PD-1. В одном варианте осуществления данного изобретения предлагаются комбинации антител анти-TIGIT по данному изобретению и антител анти-PD-L1.

В одном варианте осуществления данного изобретения биоптат получают из опухоли у пациента с раком и рассекают, как известно в данной области техники, для анализа FACS. Клетки окрашивают мечеными антителами к (1) TIGIT (например, с применением любых антител, описанных в данном документе, или других, известных в данной области техники, таких как MBSA43); (2) PD-1 (например, с применением известных в данной области техники антител, включая EH12.2H7, Кейтруда (Keytruda®), Опдиво (Opdivo®), цемиплимаб и т. д.); (3) PD-L1 (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как BM-1, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, описанных в данном документе) и (4) PVR (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как SKII.4); и (5) соответствующему антителу изотипического контроля для применяемых антител. Выполняют анализ FACS, и для каждого рецептора рассчитывают процент клеток, экспрессирующих рецептор, относительно контрольного антитела. Если процент положительных клеток для TIGIT, PD-1, PD-1 и PVR составляет $\geq$ 1% для всех 4 рецепторов, тогда пациента лечат антителами к TIGIT и PD-1, как описано в данном документе.

В одном варианте осуществления данного изобретения биоптат получают из опухоли у пациента с раком и рассекают, как известно в данной области техники, для анализа FACS. Клетки окрашивают мечеными антителами к (1) PVRIG (обычно с применением, например, CHA.7.518.1H4 (S241P), хотя можно применеть любое антитело, описанное в WO2016/134333 (особенно включая любое антитело, которые связывает, даже если и не блокирует мишень), или любое антитело, описанное в WO2017/041004); (2) PD-1 (например, с применением известных в данной области техники антител, включая EH12.2H7, Кейтруда (Keytruda®), Опдиво (Opdivo®), цемиплимаб и т. д.); (3) PD-L1 (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как BM-1, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, описанных в данном документе) и (4) PVRL2 (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как TX11); и (5) соответствующему антителу изотипического контроля для применяемых антител. Выполняют анализ FACS, и для каждого рецептора рассчитывают процент клеток, экспрессирующих рецептор, относительно контрольного антитела. Если процент положительных клеток для PVRIG, PD-1, PD-1 и PVRL2 составляет $\geq$ 1% для всех 4 рецепторов, тогда пациента лечат антителами к PVRIG и PD-1, как описано в данном документе.

В одном варианте осуществления данного изобретения биоптат получают из опухоли у пациента с раком и рассекают, как известно в данной области техники, для анализа FACS. Клетки окрашивают мечеными антителами к (1) PVRIG (обычно с применением, например, CHA.7.518.1H4 (S241P), хотя можно применеть любое антитело, описанное в WO2016/134333 (особенно включая любое антитело, которые связывает, даже если и не блокирует мишень), или любое антитело, описанное в WO2017/041004); (2) TIGIT (например, с применением любых описанных в данном документе или других, известных в данной области техники, антител, таких как MBSA43); (3) PVR (например, с применением любых известных в данной области техники антител, таких как SKII.4) и (4) PVRL2 (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как TX11); и (5) соответствующему антителу изотипического контроля для применяемых антител. Выполняют анализ FACS, и для каждого рецептора рассчитывают процент клеток, экспрессирующих рецептор, относительно контрольного антитела. Если процент положительных клеток для PVRIG, TIGIT, PVR и PVRL2 составляет ≥ 1% для всех 4 рецепторов, тогда пациента лечат антителами к PVRIG и TIGIT. Предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CPA.9.086.

В одном варианте осуществления данного изобретения биоптат получают из опухоли у пациента с раком и рассекают, как известно в данной области техники, для анализа FACS. Клетки окрашивают мечеными антителами к (1) PVRIG (обычно с применением, например, CHA.7.518.1H4 (S241P), хотя можно применеть любое антитело, описанное в WO2016/134333 (особенно включая любое антитело, которые связывает, даже если и не блокирует мишень), или любое антитело, описанное в WO2017/041004); (2) TIGIT (например, с применением любых описанных в данном документе или других, известных в данной области техники, антител, таких как MBSA43); (3) PVR (например, с применением любых известных в данной области техники антител, таких как SKII.4) и (4) PVRL2 (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как TX11); (5) PD-1 (например, с применением известных в данной области техники антител, включая EH12.2H7, Кейтруда (Keytruda®), Опдиво (Opdivo®), цимиплимаб и т.д.); и (6) соответствующему антителу изотипического контроля для применяемых антител. Выполняют анализ FACS, и для каждого рецептора рассчитывают процент клеток, экспрессирующих рецептор, относительно контрольного антитела. Если процент положительных клеток для PVRIG, TIGIT, PVR, PVRL2 и PD-1 составляет ≥ 1% для всех 5 рецепторов, тогда пациента лечат антителами к PVRIG, TIGIT и PD-1. Предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4(S241P), CPA.9.086 и EH12.2H7. Другими предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4 (S241P), CPA.9.086 и Кейтруда (Keytruda®). Другими предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4 (S241P), CPA.9.086 и Опдиво (Opdivo®).

В одном варианте осуществления данного изобретения биоптат получают из опухоли у пациента с раком и рассекают, как известно в данной области техники, для анализа FACS. Клетки окрашивают мечеными антителами к (1) PVRIG (обычно с применением, например, CHA.7.518.1H4 (S241P), хотя можно применеть любое антитело, описанное в WO2016/134333 (особенно включая любое антитело, которые связывает, даже если и не блокирует мишень), или любое антитело, описанное в WO2017/041004); (2) TIGIT (например, с применением любых описанных в данном документе или других, известных в данной области техники, антител, таких как MBSA43); (3) PD-L1 (например, с применением любых известных в данной области техники антител, таких как BM-1, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, описанных в данном документе) и (4) PVR (например, с применением известных в данной области техники антител, таких как SKII.4); (5) PD-1 (например, с применением известных в данной области техники антител, включая EH12.2H7, Кейтруда (Keytruda®), Опдиво (Opdivo®), цимиплимаб и т. д.); и (6) соответствующему антителу изотипического контроля для применяемых антител. Выполняют анализ FACS, и для каждого рецептора рассчитывают процент клеток, экспрессирующих рецептор, относительно контрольного антитела. Если процент положительных клеток для PVRIG, TIGIT, PD-L1, PVR и PD-1 составляет ≥ 1% для всех 5 рецепторов, тогда пациента лечат антителами к PVRIG, TIGIT и PD-1. Предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4(S241P), CPA.9.086 и EH12.2H7. Другими предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4 (S241P), CPA.9.086 и Кейтруда (Keytruda®). Другими предпочтительными комбинациями в этом отношении являются CHA.7.518.1.H4 (S241P), CPA.9.086 и Опдиво (Opdivo®).

3. Комбинированная терапия антителами анти-TIGIT и анти-PVRIG с антителами к PD-1 для пациентов с невосприимчивостью

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения лечение включает комбинацию антител анти-TIGIT, антител анти-PVRIG и антител анти-PD-1 для нацеливания на опухолевые клетки с высокой экспрессией PD-L1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения лечение включает комбинацию антител анти-TIGIT, антител анти-PVRIG и антител анти-PD-1 для применения у пациента, опухоли которого экспрессируют PD-L1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения лечение включает комбинацию антител анти-TIGIT, антител анти-PVRIG и антител анти-PD-1 для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления лечение включает комбинацию анти-TIGIT-антител, анти-PVRIG-антител и анти-PD-1-антител для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1 и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и пембролизумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

Соответственно, в одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.083, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.083.H4 (S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4 (S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CPA.9.086, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CPA.9.086.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.7, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.7.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.518.1, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.518.1.H4(S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В одном варианте осуществления данного изобретения, антитела, содержащие наборы CDR из анти-TIGIT антитела CHA.9.547.13, комбинируют с антителами, содержащими наборы CDR из анти-PVRIG антитела CHA.7.538.1.2, и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1. В конкретном варианте осуществления данного изобретения CHA.9.547.13.H4(S241P) комбинируют с CHA.7.538.1.2.H4(S241P) и ниволумабом, для применения у пациента с раком, опухоль которого экспрессирует PD-L1, и/или который является невосприимчивым к препаратам антитела анти-PD-1.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

4. Оценка лечения

Как правило, антитела по данному изобретению, отдельно или в комбинации (PVRIG с PD-1, TIGIT с PD-1 или TIGIT с PVRIG и/или PVRIG с TIGIT и PD-1) вводят пациентам с раком, и их эффективность оценивают несколькими способами, как описано в данном документе. Таким образом, наряду с проведением стандартных анализов эффективности, таких как определение раковой нагрузки, размера опухоли, наличия или степени метастазирования и т.д., эффективность лечения с применением иммуноонкологических препаратов также можно оценивать на основе параметров иммунного статуса. Это можно осуществлять с помощью ряда способов, включая анализы как in vitro, так и in vivo. Например, с помощью оценки изменений в иммунном статусе (например, наличие ICOS+ CD4+ T-клеток после лечения ipi) наряду с «традиционными» измерениями, такими как опухолевая нагрузка, размер опухоли, инвазивность, вовлечение ЛУ, метастазирование и т.д. Таким образом, можно оценить любой или все из следующих параметров: ингибирующие эффекты PVRIG на активацию или пролиферацию $CD4^+$ T-клеток, активацию или пролиферацию $CD8^+$ T (CTL) клеток, цитотоксическую активность, опосредованную $CD8^+$ T-клетками, и/или CTL-опосредованное деплетирование клеток, активность NK-клеток и NK-опосредованное деплетирование клеток, потенцирующие эффекты PVRIG на дифференцировку и пролиферацию Treg-клеток, и иммуносупрессию или иммунотолерантность, опосредованные Treg- или супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC), и/или эффекты PVRIG на продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, например, продукцию IL-2, IFN-γ или TNF-α T-клетками или другими иммунными клетками.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценку лечения проводят путем анализа пролиферации иммунных клеток, применяя, например, метод разведения CFSE, внутриклеточное окрашивание иммунных эффекторных клеток Ki67 и метод включения 3H-тимидина.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценку лечения проводят путем анализа повышения экспрессии генов или повышенных белковых уровней маркеров, ассоциированных с активацией, включая один или большее количество из следующих: CD25, CD69, CD137, ICOS, PD1, GITR, OX40, а также измерения дегрануляции клеток по поверхностной экспрессии CD107A.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценку лечения проводят путем анализа количества пролиферации T-клеток без лечения, например, до введения антител по данному изобретению. Если после введения у пациента наблюдается повышение пролиферации T-клеток, например, пролиферирует подмножество T-клеток пациента, это указывает на то, что T-клетки были активированы.

Аналогичным образом, оценку лечения антителами по данному изобретению можно проводить путем измерения уровней IFN-γ пациента до введения и после введения для оценки эффективности лечения. Это может быть осуществлено в пределах нескольких часов или дней.

Как правило, анализы экспрессии генов проводят, как известно в данной области техники. См., например, публикацию Goodkind et al., Computers and Chem. Eng. 29(3):589 (2005), Han et al., Bioinform. Biol. Insights 11/15/15 9(Suppl. 1):29-46, Campo et al., Nod. Pathol. 2013 Jan; 26 suppl. 1: S97-S110, методики измерения экспрессии генов в которой явным образом включены в данное описание посредством ссылки.

В общем, измерения экспрессии белка также проводят аналогично, как известно в данной области техники, см., например, публикацию Wang et al., в Recent Advances in Capillary Electrophoresis-Based Proteomic Techniques for Biomarker Discovery, Methods. Mol. Biol. 2013:984:1-12; Taylor et al, BioMed Res. Volume 2014, Article ID 361590, 8 pages, Becerk et al., Mutat. Res 2011 June 17: 722 (2): 171-182, методики измерения экспрессии в которой явным образом включены в данное описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценку лечения проводят путем анализа цитотоксической активности, измеренной путем определения жизнеспособности клеток-мишеней, посредством оценки многочисленных параметров клеток, таких как ферментная активность (включая активность протеазы), проницаемость клеточной мембраны, адгезия клеток, продукция АТФ, продукция кофермента и активность поглощения нуклеотидов. Конкретные примеры таких анализов включают в себя, но не ограничиваются ими, способ с окрашиванием трипановым синим или PI, способ с высвобождением ^{51}Cr или ^{35}S, анализ активности ЛДГ, анализы МТТ и/или WST, анализ кальцеина-AM, анализ на основе люминесценции и другие.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценку лечения проводят путем анализа активности Т-клеток, измеренную по продукции цитокинов, при этом в культуральной надосадочной жидкости исследуют внутриклеточную продукцию цитокинов, включая, но не ограничиваясь этим, IFN-γ, TNF-α, GM-CSF, IL-2, IL-6, IL-4, IL-5, IL-10 и/или IL-13 с применением помощью хорошо известных методик.

Соответственно, оценку лечения можно проводить с помощью анализов, которые оцениваюто один или большее количество из следующих механизмов: (i) повышение иммунного ответа, (ii) повышение активации αβ и/или γδ Т-клеток, (iii) повышение активности цитотоксических Т-клеток, (iv) повышение активности NK- и/или NKT-клеток, (v) ослабление супрессии αβ и/или γδ Т-клеток, (vi) повышение секреции провоспалительных цитокинов, (vii) повышение секреции IL-2; (viii) увеличение продукции интерферона-ɣ, (ix) повышение ответа Th1, (x) снижение ответа Th2, (xi) уменьшение количества или элиминация клеток и/или активности по меньшей мере одной из регуляторных Т-клеток (Treg).

Анализы для измерения эффективности

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активацию Т- клеток оценивали с помощью анализа реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), как описано в Примерах. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение иммунного ответа, что измеряется, например, по фосфорилированию или дефосфорилированию различных факторов или путем измерения других посттрансляционных модификаций. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение активации αβ и/или γδ Т-клеток, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение активности цитотоксических Т-клеток, что измеряется, например, по непосредственному уничтожению клеток-мишеней, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение активности NK и/или NKT-клеток, что измеряется, например, по непосредственному уничтожению клеток-мишеней, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD107a и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение супрессии αβ и/или γδ Т-клеток, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение секреции провоспалительных цитокинов, что измеряется, например, с помощью ИФА, или с помощью методов на основе гранул Luminex или Multiplex, или с помощью внутриклеточного окрашивания и анализа FACS, или с помощью Alispot и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение секреции IL-2, что измеряется, например, с помощью ИФА, или с помощью методов на основе гранул Luminex или Multiplex, или с помощью внутриклеточного окрашивания и анализа FACS, или с помощью Alispot и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение продукции интерферона-ɣ, что измеряется, например, с помощью ИФА, или с помощью методов на основе гранул Luminex или Multiplex, или с помощью внутриклеточного окрашивания и анализа FACS, или с помощью Alispot и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение ответа Th1, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по изменениям экспрессии маркеров активации. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение ответа Th2, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по изменениям экспрессии маркеров активации. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение количества клеток и/или активности по меньшей мере одной из регуляторных Т-клеток (Treg), что измеряется, например, с помощью проточной цитометрии или ИГХ. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для увеличений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение количества клеток макрофагов М2, что измеряется, например, с помощью проточной цитометрии или ИГХ. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для увеличений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение проонкогенной активности макрофагов М2, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по изменениям экспрессии маркеров активации. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для увеличений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение количества нейтрофилов N2, что измеряется, например, с помощью проточной цитометрии или ИГХ. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для увеличений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение проонкогенной активности нейтрофилов N2, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по изменениям экспрессии маркеров активации. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для увеличений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение ингибирования активации Т-клеток, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение ингибирования активации CTL, что измеряется, например, по непосредственному уничтожению клеток-мишеней, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение истощения αβ и/или γδ Т-клеток, что измеряется, например, по изменениям экспрессии маркеров активации. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для увеличений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение ответа αβ и/или γδ Т-клеток, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д.

Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение стимуляции антиген-специфических ответов памяти, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD45RA, CCR7 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение апоптоза или лизиса раковых клеток, что измеряется, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ MTT, анализ высвобождения Cr, анализ кальцеина AM, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, как в примере разведения CFSE или окрашивания йодидом пропидия и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение стимуляции цитотоксического или цитостатического эффекта на раковые клетки, что измеряется, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ MTT, анализ высвобождения Cr, анализ кальцеина AM, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, как в примере разведения CFSE или окрашивания йодидом пропидия и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение непосредственного уничтожения раковых клеток, что измеряется, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ MTT, анализ высвобождения Cr, анализ кальцеина AM, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, как в примере разведения CFSE или окрашивания йодидом пропидия и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение активности Th17, что измеряется, например, по секреции цитокинов или по пролиферации или по изменениям экспрессии маркеров активации. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение индукции комплемент-зависимой цитотоксичности и/или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, что измеряется, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ MTT, анализ высвобождения Cr, анализ кальцеина AM, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, как в примере разведения CFSE или окрашивания йодидом пропидия и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления данного изобретения активацию T-клеток измеряют, например, по непосредственному уничтожению клеток-мишеней, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Для T-клеток, повышение пролиферации, маркеры активации клеточной поверхности (например, CD25, CD69, CD137, PD1), цитотоксичность (способность уничтожать клетки-мишени) и продукция цитокинов (например, IL-2, IL-4, IL-6, IFNγ, TNF-α, IL-10, IL-17A) будут указывать на иммунную модуляцию, которая согласуется с усиленным уничтожением раковых клеток.

В одном варианте осуществления данного изобретения активацию NK-клеток измеряют, например, по непосредственному уничтожению клеток-мишеней, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по изменениям экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD107a и т. д. Для NK-клеток, увеличение пролиферации, цитотоксичности (способность уничтожать клетки-мишени, и повышение экспрессии CD107a, гранзима и перфорина), продукция цитокинов (например, IFNγ и TNF) и экспрессия рецепторов на клеточной поверхности (например, CD25) могут указывать на иммуномодуляцию, которая согласуется с усиленным уничтожением раковых клеток.

В одном варианте осуществления данного изобретения активацию γδ T-клеток измеряют, например, по секреции цитокинов, или по пролиферации, или по изменениям экспрессии маркеров активации.

В одном варианте осуществления данного изобретения активацию Th1-клеток измеряют, например, по секреции цитокинов, или по изменениям экспрессии маркеров активации.

Соответствующими повышениями активности или ответа (или снижением, в зависимости от ситуации, как указано выше) являются повышения по меньшей мере на около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 98 до 99% по сравнению с сигналом либо в эталонном образце, либо в контрольных образцах, например, в тестовых образцах, которые не содержат антитела анти-PVRIG по данному изобретению. Конкретные показатели повышения активности изображены на прилагаемых фигурах. Например, что касается повышения пролиферации Т-клеток, CHA.7.518.1.H4 (S241P) демонстрирует повышение на около 60%, а CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) демонстрирует повышение на 47%; соответствующие повышения, от около 10 до 70%, наблюдаются либо при пролиферации Т-клеток, либо IFN-γ, при этом показатели повышения от около 20 до 60% также находят применение.

Аналогичным образом, повышение по меньшей мере в 1, 2, 3, 4 или 5 раз по сравнению с эталонными или контрольными образцами указывает на эффективность.

X. ТИПОВЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, включающий:

a) получение биоптата от указанного пациента, содержащего опухолевые клетки;

b) измерение количества PD-L1-положительных опухолевых клеток или клеток иммунной системы в указанном биоптате;

c) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными антителом, соответствующим антителу изотипического контроля, для применяемых антител, введение трехкомпонентной комбинированной терапии, включающей антитело анти-TIGIT антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1; а также

d) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток менее 1% по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными антителом, соответствующим антителу изотипического контроля, для применяемых антител, введение двухкомпонентной комбинированной терапии, включающей антитело анти-TIGIT и антитело анти-PD-1.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в

данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

5. Способ по любому из пп. 1 - 4, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

6. Способ по любому из пп. 1 - 5, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

7 Способ по любому из пп. 1 - 6, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: пембролизумаба, цемиплимаба и ниволумаба.

8. Способ по любому из пп. 1 - 7, отличающийся тем, что указанную двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что указанную двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4

(S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

10. Способ по любому из пп. 1 - 9, отличающийся тем, что указанные антитела вводят одновременно.

11. Способ по любому из пп. 1 - 10, отличающийся тем, что указанные антитела вводят последовательно.

12. Способ по любому из пп. 1 - 11, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

13. Способ по любому из пп. 1 - 12, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

14. Способ лечения рака у пациента, включающий введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

16. Способ по п. 14 или 15, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

17. Способ по любому из пп. 14, 15 или 16, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из пембролизумаба и ниволумаба.

18. Способ по любому из пп. 14 - 17, отличающийся тем, что указанная трехкомпонентная комбинированная терапия включает введение антитела анти-PD-1 в комбинации с двухкомпонентной комбинированной терапией, выбранной из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

19. Способ по любому из пп. 14 - 18, отличающийся тем, что указанную трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538 .1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

20. Способ по любому из пп. 14 - 19, отличающийся тем, что указанные антитела

вводят одновременно.

21. Способ по любому из пп. 14 - 20, отличающийся тем, что указанные антитела вводят последовательно.

22. Способ по любому из пп. 14 - 21, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

23. Способ по любому из пп. 14 - 22, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

24. Набор фармацевтических доз, содержащий:

a) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-TIGIT; а также

b) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-PVRIG.

25. Набор фармацевтических доз, содержащий:

a) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-TIGIT;

b) контейнер, содержащий стандартную дозу антитела анти-PVRIG; а также

c) контейнер, содержащий антитело анти-PD-1.

26. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

27. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или

на Фиг. 63.

28. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

29. Способ, включающий:

a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента;

b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают:

i) белок TIGIT;

ii) белок PVRIG;

iii) белок PVR;

iv) белок PD-1;

v) белок PD-L1;

vi) PVRL2; а также

vii) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-vi);

c) проведение сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS);

d) для каждого из TIGIT, PVRIG, PVR, PD-1, PVRL2 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок, относительно указанного антитела изотипического контроля;

при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для TIGIT или PVR, и для PVRIG или PVRL2, а также для PD-1 или PD-L1, переход к этапу e); а также

e) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

30. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

31. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

32. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

33. Способ по пп. 29, 31 или 32, отличающийся тем, что указанное антитело к TIGIT представляет собой CPA.9.086.

34. Способ по пп. 29, 30 или 31, отличающийся тем, что указанное антитело к PD-1 выбирают из пембролизумаба, цемлиплимаба и ниволумаба.

35. Способ по п. 29, 30 или 32, отличающийся тем, что указанное антитело к

PVRIG представляет собой CHA.7.518.1.H4 (S241P).

36. Способ лечения рака у пациента, включающий:

a) получение биоптата от указанного пациента, содержащего опухолевые клетки;

b) измерение количества PD-L1-положительных опухолевых клеток или клеток иммунной системы в указанном биоптате;

c) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными антителом, соответствующим антителу изотипического контроля, для применяемых антител, введение трехкомпонентной комбинированной терапии, включающей антитело анти-TIGIT антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-L1; а также

d) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток менее 1% по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными антителом, соответствующим антителу изотипического контроля, для применяемых антител, введение двухкомпонентной комбинированной терапии, включающей антитело анти-TIGIT и антитело анти-PVRIG.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

39. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-L1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 62.

40. Способ по любому из пп. 36 - 39, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

41. Способ по любому из пп. 36 - 39, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

42. Способ по любому из пп. 36 - 41, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-L1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

43. Способ по любому из пп. 36 - 42, отличающийся тем, что указанную

двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

44. Способ по любому из пп. 36 - 43, отличающийся тем, что указанную трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

45. Способ по любому из пп. 36 - 44, отличающийся тем, что указанные антитела вводят одновременно.

46. Способ по любому из пп. 36 - 45, отличающийся тем, что указанные антитела вводят последовательно.

47. Способ по любому из пп. 36 - 46, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды

негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

48. Способ по любому из пп. 36 - 47, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

49. Способ лечения рака у пациента, включающий введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей антитело анти-TIGIT, антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-L1.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

51. Способ по п. 49 или по 50, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

52. Способ по любому из пп. 49, 50 или 51, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-L1 представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

53. Способ по любому из пп. 49 - 52, отличающийся тем, что указанная трехкомпонентная комбинированная терапия включает введение антитела анти-PD-L1 в комбинации с двухкомпонентной комбинированной терапией, выбранной из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и

CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

54. Способ по любому из пп. 49 - 53, отличающийся тем, что указанную трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), атезолизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), авелумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), дурвалумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

55. Способ по любому из пп. 49 - 54, отличающийся тем, что указанные антитела вводят одновременно.

56. Способ по любому из пп. 49 - 54, отличающийся тем, что указанные антитела вводят последовательно.

57. Способ по любому из пп. 49 - 56, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи

(плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

58. Способ по любому из пп. 49 - 57, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака, рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), а также рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

Цель этого исследования состояла в том, чтобы охарактеризовать функциональную активность CHA.7.518.1.H4 (S241P) в отношении функции Т-клеток человека, либо отдельно, либо в комбинации с антителом анти-TIGIT и/или анти-PD-1 в первичных клеточных анализах in vitro. Авторы изобретения продемонстрировали, что CHA.7.518.1.H4 (S241P) усиливает продукцию цитокинов вирусными антиген-специфическими CD8 Т-клетками, используемыми в качестве модельного суррогатного антигена для изучения ответов CD8 Т-клеток. Комбинация CHA.7.518.1.H4 (S241P) с антителом анти-TIGIT приводит к дополнительному или, при некоторых условиях, синергетическому повышению функции Т-клеток. Авторы изобретения применяли трехкомпонентную комбинацию CHA.7.518.1.H4 (S241P), анти-TIGIT и анти-PD-1 и наблюдали наибольшее увеличение функции Т-клеток, совместно культивированных с опухолевыми клетками-мишенями PD-L1выс, при применении трехкомпонентной комбинации CHA.7.518.1.H4(S241P) по сравнению с двухкомпонентной комбинацией или отдельным антителом. В совместной культуре с опухолевыми клетками-мишенями PD-L1низк трехкомпонентная комбинация CHA.7.518.1.H4 (S241P), анти-TIGIT, анти-PD-1 дополнительно не усиливала функцию Т-клеток по сравнению с двухкомпонентной комбинацией CHA.7.518.1.H4(S241P) и анти-TIGIT, наталкивая на предположение о том, что лечение с применением CHA.7.518.1.H4 (S241P) и анти-TIGIT может быть эффективным у пациентов с низкой или отрицательной экспрессией PD-L1. В совокупности, авторы продемонстрировали эффект CHA.7.518.1.H4 (S241P) относительно усиления функции CD8+ Т-клеток человека, отдельно или в комбинации с анти-TIGIT или анти-PD-1.

В этом сообщении описывается характеристика CHA.7.518.1.H4 (S241P), полностью гуманизированного антитела IgG4 анти-PVRIG, в клеточных анализах. CHA.7.518.1.H4 (S241P) связывается с PVRIG с высокой аффинностью и специфичностью и блокирует взаимодействие PVRIG с PVRL2. Чтобы понять влияние CHA.7.518.1.H4 (S241P) на функцию Т-клеток, авторы исследовали влияние CHA.7.518.1.H4 (S241P) на продукцию цитокинов в анализе in vitro. Этот анализ был разработан на основе 2-сигнальной гипотезы активации Т-клеток: сигнал 1 исходит от активации рецептора Т-клеток; сигналом 2 являются иммуномодулирующие рецепторы, которые помогают усиливать или ингибировать ответы Т-клеток. Конструкция этих анализов состоит из совместного культивирования Т-клеток человека с линией клеток-мишеней, в которую вводили антигенный пептидом, полученный из вирусного антигена (CMV). Этот сигнал обеспечивает «сигнал 1» активации Т-клеток через рецептор Т-клеток. Эти линии клеток-мишеней экспрессируют эндогенный PVRL2, и в этом контексте PVRL2 обеспечивает «сигнал 2» для Т-клетки.

CMV: анализ линии опухолевых клеток

CMVpp65-реактивные Т-клетки размножали путем оттаивания CMV-реактивных донорных клеток в соответствии с протоколом CTL «Оттаивание криоконсервированных МКПК», и 2e6 клеток/мл ресуспендировали в среде (Gibco) с добавлением 1% глутамакса (Gibco), 1% NEAA, пенициллина/стрептомицин (Gibco), 10% человеческой сыворотки AB (Corning), 1 мкг/мл пептида CMV, 2 нг/мл IL-2 (R&D) и 10 нг/мл IL-7 (R&D). МКПК культивировали в течение восьми дней с добавлением IL-2 и IL-7 - на третий и шестой день. В день 8 клетки собирали и реплицировали в низкой дозе IL-2 (100 Ед/мл) при 2e6/мл в полной среде RPMI в течение 5 дней. В девятый день клетки фенотипировали на предмет чистоты CD8+ Т-клеток и реакционной способности тетрамера CMV. Клетки окрашивали 0,25 мкл CD3 (клон: OKT)-аллофикоцианина семь (APC-Cy7; Biolegend), 0,25 мкл CD8 (клон: H1T8a)-Alexafluor 488 (AF488; Biolegend), 0,125 мкл CD14 (клон: HCD14), 0,5 мкл CD19 (клон: HIBCD14), 0,5 мкл CD56 (клон: HCD56)-перидинин-хлорофиллового белка (PerCP; Biolegend), 1,25 мкл TIGIT (клон: MBSA43) -аллофикоцианина (APC; e-Bioscience) или 1,25 мкл изотипического контроля IgG4 (внутрилабораторный) (APC: Biolegend), 1,25 мкл CHA.7.518.1.H4 (S241P)-аллофикоцианина (внутрилабораторный) или 1,25 мкл изотипического контроля IgG4-APC (внутрилабораторный) и 0,5 мкл PD-1 (клон: EH12.2H7)-бриллиантового фиолетового 421 (BV421; Biolegend) или 1,25 мкл IgG1 (клон: MOPC21) -бриллиантового фиолетового 421 (BV421; Biolegend). Для того, чтобы оценить количество тетрамер-реактивных $CD8^+$ T - клеток, немеченые МКПК окрашивали после культивирования) с 10 мклiTAg тетрамер- HLA-A*02:01 CMV pp65 (NLVPMVATV)-фикоэритрина (PE, MBL-BION) в течение 30 мин при комнатной температуре. Клетки промывали растовором PBS/BSA/азида и ресуспендировали в буфере). Данные получали с помощью Fortessa и анализировали с применением программ FlowJo (Treestar) и Prism (Graphpad).

Клетками-мишенями, применяемыми в анализе совместного культивирования, были клеточные линии Panc.05.4 и Colo205 (ATCC). Эти клеточные линии окрашивали 1,25 мкл PVR (SKII.4)-фикоэритрина (PE, Biolegend), 1,25 мкл PVRL2 (TX31)-перидинин-хлорофиллового белка (PerCP5,5; Biolegend), 2,5 мкл PD-L1(29E.2A3) -бриллиантового фиолетового 785 (BV785; Biolegend) и 1,25 мкл HLA-A2 (BB7.2)-аллофикоцианина (APC; Biolegend). Также оценивали 1,25 мкл соответствующего изотипа для каждого флуорофора (MOPC-21).

Для проведения совместного культивирования опухолевые клеточные линии собирали из культуры, и в опухолевые клеточные линии вводиди пептид CMV (Anaspec) в течение 1 часа при 37°C с периодическим перемешиванием. После инкубации клетки-мишени тщательно промывали, подсчитывали и ресуспендировали в полной среде RPMI. Анализы проводили с соотношением T-клеток (100000) к клеткам-мишеням (100000) 1:1. Клетки-мишени, T-клетки и 10 мкг/мл каждого антитела совместно добавляли на 96-луночный планшет с U-образным дном лунок (Costar) и инкубировали в течение 24 часов при 37 ° C. Обработки антителами включали CHA.7.518.1.H4 (S241P) hIgG4, анти-TIGIT hIgG4 (Эталон 26, Compugen), анти-PD-1 hIgG4 (Эталон 3, Compugen) и изотипический контроль IgG4 человека (Compugen). С целью соответствия общей концентрации антител во всех отдельных и комбинированных группах, добавляли дополнительный изотипический контроль IgG4 человека в одиночную или двойную комбинацию до конечной общей концентрации антител 30 мкг/мл. После 24-часового периода инкубации супернатанты совместного культивирования анализировали на секретируемые цитокины, включая IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17A, IL -17F, IL-21, IL-22, TNF-α и/или IFN-γ, с помощью набора для цитометрического определения цитокинов человека Th1/Th2/Th17 с применением матрицы микросфер (CBA) (BD Biosciences) или с помощью набора для цитометрического определения цитокинов Th человека LEGENDplex™ (BioLegend). Данные получали с помощью Fortessa и анализировали с применением программ FlowJo (Treestar) и Prism (Graphpad).

1. Результаты и обсуждение

a. Анализ CMV Т-клеток: CMVpp65 реактивные Т-клетки экспрессируют PVRIG, TIGIT и PD1

Цитомегаловирус (CMV) человека - это широко распространенный персистирующий β-герпесвирус, который поражает большой процент населения, с несколько меньшей серопревалентностью в Западной Европе и США (Cannon MJ et al. 2010). Иммунная система пациентов с хроническими вирусными инфекциями или раком часто функционально нарушается и не в состоянии обеспечить эффективный ответ против вируса или распознать и элиминировать злокачественные клетки. У этих пациентов увеличивается экспрессия ингибирующих рецепторов, и было обнаружено, что это ассоциировано с дисфункцией Т-клеток. Таким образом, активация негативных контрольных точек рецепторов может служить потенциальной мишенью для обратного развития истощения Т-клеток. CD8 Т-клетки, специфичные к белку CMV pp65, были хорошо охарактеризованы, и эти CMV-специфические Т-клетки можно применять для изучения роли модуляторных рецепторов на Т-клетках.

Стимуляция HLA-A2 + донорных МКПК с применением пептида CMV pp65, IL-2 и IL-7 приводила к сильному размножению CMV pp65- специфичных Т-клеток до степени чистоты в диапазоне от 50 до 90%, что определяется окрашиванием с применением тетрамера. На Фиг. 8 А продемонстрирован процент CMV pp65-специфических Т- клеток от нескольких доноров после размножения. Поверхностную экспрессию PVRIG, TIGIT и PD-1 на Т-клетках оценивали от CMV+ доноров и сравнивали с соответствующим изотипом для экспрессии рецептора с помощью проточной цитометрии. CMV pp65-специфичные Т-клетки экспрессировали PVRIG (медиана отношения gMFI: 7), TIGIT (медиана отношения gMFI: 37) и PD1 (медиана отношения gMFI: 2) на день 9 активации (на Фиг. 8 В).

Кроме того, авторы оценили кинетику экспрессии PVRIG, TIGIT и PD1 относительно размножения CMV pp65-специфичных Т-клеток с течением времени. Для каждого донора количество CMVpp65-реактивных CD8+ Т-клеток наносили на график с течением времени (на Фиг.9А). Значимое увеличение количества CMVpp65-реактивных Т-клеток (диапазон: 50-97%) наблюдали у всех доноров, причем у донора 198 отмечалась первоначальное размножение на третий день (День 3 CMV + процент: 85,7%). Тем не менее, донор 198 характеризовался потерей экспрессии тетрамера CMV в день 6 (День 6 CMV + процент: 50,4%). Экспрессию PVRIG, TIGIT и PD-1 на CMV-специфичных $CD8^{+}$ Т - клетках оценивали с помощью проточной цитометрии в течение курса, составляющего двенадцать дней. У донора 4, донора 198 и донора 210 экспрессия TIGIT среди CMVpp65-

специфичных $CD8^+$ Т-клеток увеличивалась в течение двенадцатидневного периода размножения (среднее размножение gMFIr у трех доноров, экспрессия TIGIT у трех доноров, День 0 gMFIr: 1,2, День 12 gMFIr: 47) (на Фиг. 9B). Экспрессия PVRIG на CMV+ Т-клетках также увеличивалась (среднее значение gMFI PVRIG для трех доноров, День 0 gMFIr: 0,92, День 12 gMFIr: 8,6) (Фиг. 6C). Также оценивали экспрессию gMFI PVRIG, при этом авторы наблюдали минимальную индукцию экспрессии (среднее gMFIr PD-1, День 0 gMFI: 0,93, День 12 gMFI: 2) (на Фиг.9C).

b. Антитела CHA.7.518.1.H4 (S241P), анти-TIGIT и анти-PD1 усиливали секрецию IFN-γ

С учетом того, что усиление экспрессии TIGIT, PVRIG и PD-1 клетками CD8 CMV коррелирует с дисфункцией Т-клеток, авторы задались целью оценить влияние блокады PVRIG, TIGIT и PD-1 на способность продукции провоспалительных цитокинов. CMVpp65-реактивные Т- клетки от 2 доноров культивировали совместно с опухолевыми клеточными линиями PD-L1выс (Panc04.05) и PD-L1низк (Colo205), нагружеными CMV пептидом, перед анализом с помощью проточной цитометрии для оценки продукции цитокинов (на Фиг. 10).

В совместной культуре Panc.04.05 (PD-L1выс) авторы наблюдали, что одиночная блокада анти-TIGIT увеличивала продукцию IFN-γ по сравнению с контрольными mAb IgG, тогда как CHA.7.518.1.H4 (S241P) или анти-PD-1 имели минимальный эффект (на Фиг. 11). Двойная блокада с применением анти-TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) синергетически и последовательно увеличивала продукцию цитокинов CD8+ Т-клетками по сравнению с блокадой с применением CHA.7.518.1.H4 (S241P) или одного только анти-TIGIT. У донора 4, дополнительное увеличение продукции IFN-γ наблюдалось при применении трехкомпонентной комбинации CHA.7.518.1.H4 (S241P), анти-TIGIT и анти-PD-1, что указывает на то, что когда PD-L1, PVR и PVRL2 экспрессируются в высоких уровнях на опухолевых клетках, наибольшее увеличение активации Т-клеток достигается при применении трехкомпонентной комбинации. В совместных культурах Colo205 (PD-L1низк) блокада с применением только анти-TIGIT увеличивала секрецию IFN-γ, тогда как CHA.7.518.1.H4 (S241P) или антитело анти-PD1 оказывали минимальный эффект, аналогично результатам, полученным с совместной культурой Panc.04.05. Также подобно совместной культуре Panc.04.05, двойная блокада с применением анти-TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) также синергически увеличивала продукцию IFN-γ по сравнению с анти-TIGIT, анти-PD-1 или CHA.7.518.1.H4(S241P), применяемыми отдельно, и с большей силой при примененени либо CHA.7.518.1.H4 (S241P), либо анти-TIGIT в комбинации с анти-PD-1. В отличие от Panc.04.05 (PD-L1hi), состояние трехкомпонентной комбинации для донора 4 было не лучше, чем двухкомпонентная комбинация CHA.7.518.1.H4 (S241P) и анти-TIGIT в совместной культуре Colo205 (PD-L1низк), наталкивая на предположение о том, что когда PVR и PVRL2 экспрессируются на опухолевых клетках в высоких уровнях, а PD-L1 экспрессируется в низких уровнях, двухкомпонентная комбинация CHA.7.518.1.H4 (S241P) и анти-TIGIT приводит к наибольшему увеличению экспрессии IFN-γ. Эти результаты демонстрируют, что блокада TIGIT и PVRIG была достаточной для усиления ответов CD8+ Т-клеток в опухолях PD-L1низк, и что трехкомпонентная комбинация приводила к наибольшему увеличению активации Т-клеток в опухолях PD-L1выс.

c. РЕЗЮМЕ

Ответы анти-CMV Т-клеток человека используются в качестве антигенспецифического метода in vitro для оценки функциональной способности антитела-ингибитора контрольной точки. Авторы наблюдали, что совместная блокада TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) приводит к большему восстановлению функции Т-клеток по сравнению с блокадой одним антителом, наталкивая на предположение о том, что нарушение пути TIGIT и PVRIG может быть более важным, чем нарушение пути PD1 в CD8-опухолевых клеточных культурах. Кроме того, авторы наблюдали, что тройная блокада с применением антител к PD-1, TIGIT и PVRIG может привести к наибольшему увеличению продукции IFN-γ, когда PD-L1-положительные опухолевые клетки или иммунные клетки составляют > 1%, что эквивалентно высоким уровням экспрессии PD-L1. Эти результаты демонстрируют, что блокада TIGIT и PVRIG была достаточной для усиления ответов CD8+ Т-клеток в опухолях PD-L1низк, и что трехкомпонентная комбинация приводила к наибольшему увеличению активации Т-клеток в опухолях PD-L1выс.

В данном изобретении предлагаются способы, включающие: a) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок TIGIT; ii) белок PVRIG; iii) белок PVR; iv) белок PD-1; v) белок PD-L1; vi) PVRL2; и vii) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-vi); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из TIGIT, PVRIG, PVR, PD-1, PVRL2 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для TIGIT или PVR, и для PVRIG или PVRL2, а также для PD-1 или PD-L1, переход к этапу e); и e) введение антител к TIGIT, PVRIG и

PD-1 указанному пациенту.

В данном изобретении предлагается способ, включающий: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок TIGIT; ii) белок PVRIG; iii) белок PVR; iv) белок PD-1; v) белок PD-L1; vi) PVRL2; и vii) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-vi); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из TIGIT, PVRIG, PVR, PD-1, PVRL2 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для TIGIT или PVR, и для PVRIG или PVRL2, а также для PD-1 или PD-L1, переход к этапу e); и e) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В данном изобретении предлагается способ, включающий: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок TIGIT; и ii) белок PVR; а также iii) соответствующий изотипический контроль для антител в i)-ii); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из TIGIT и PVR, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для TIGIT или PVR, переход к этапу e); и e) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В данном изобретении предлагается способ, включающий: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PVRIG; и ii) белок PVRL2; а также iii) соответствующий изотипический контроль для антител в i) -ii); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PVRIG и PVRL2, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для PVRIG или PVRL2, переход к этапу e); и e) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

В данном изобретении предлагается способ, включающий: а) получение популяции клеток из образца опухоли от пациента; b) окрашивание указанной популяции мечеными антителами, которые связывают: i) белок PD-1; и ii) белок PD-1; а также iii) соответствующий изотипический контроль для антител в i) -ii); c) проведение сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS); d) для каждого из PD-1 и PD-L1, определение процента клеток в указанной популяции, которые экспрессируют белок относительно указанного антитела изотипического контроля; при этом, если процент положительных клеток составляет > 1% для PD-1 или PD-1, переход к этапу е); и е) введение антител к TIGIT, PVRIG и PD-1 указанному пациенту.

ПРИМЕР 2: ЭКСПРЕССИЯ PVRIG И PVRL2 В РАКОВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ СОСЕДНИХ ТКАНЯХ ЧЕЛОВЕКА

Целью данного исследования было изучение экспрессии PVRIG и PVRL2 в образцах опухоли человека и нормальных соседних тканей. Обнаружено, что PVRIG экспрессируется наиболее высоко на CD8+ Т-клетках, за которыми следуют NK-клетки, CD4-CD8-Т-клетки и CD4+ Т-клетки. На моноцитах, mDC, pDC или опухолевых клетках какой-либо экспрессии не наблюдалось. Из исследованных типов опухолей, опухоли эндометрия, легкого и почки экспрессировали самые высокие уровни PVRIG на лимфоцитах. Сравнение экспрессии PVRIG на CD4+ и CD8+ Т-клетках из нормальных соседних тканей по сравнению с опухолевыми тканями того же пациента продемонстрировало значимое увеличение PVRIG в опухолевых тканях. Корреляционный анализ уровня экспрессии PVRIG с уровнем экспрессии TIGIT или PD-1 продемонстрировал положительную и значимую корреляцию на CD4 и CD8 Т-клетках. Кроме того, анализ совместной экспрессии отдельных клеток PD-1, TIGIT и PVRIG продемонстрировал, что PVRIG совместно экспрессируется с PD-1 и TIGIT в подмножестве клеток. Эти данные подтверждают вывод о том, что комбинированная блокада PVRIG с TIGIT и/или PD-1 приведет к повышению уровня Т-клеточных ответов. Лиганд для PVRIG, PVRL2, экспрессировался на миелоидных клетках (моноцитах, mDC, pDC) и на CD45- неиммунных клетках из множества опухолей, вероятно, состоящих из опухолевого эпителия и стромальных клеток. Сравнение PVRL2 на клетках, полученных из нормальной соседней ткани и опухолевой ткани, продемонстрировало значимое увеличение экспрессии PVRL2 на моноцитах и CD45- неиммунных клетках. Корреляционный анализ уровня экспрессии PVRL2 с уровнем экспрессии PD-L1 продемонстрировал положительную и значимую корреляцию с CD45- неиммунными клетками и моноцитами. В этих образцах авторы также оценили совместную экспрессию PVRIG и PVRL2 в том же образце, чтобы понять, какой тип опухоли характеризуется высоким уровнем совместной экспрессии как рецептора, так и лиганда. Среди исследованных типов опухолей, авторы наблюдали высокий уровень экспрессии как PVRIG, так и PVRL2 в большинстве образцов опухолей эндометрия, почки и легкого. Таким образом, эти данные демонстрируют, что PVRIG и PVRL2 экспрессируются на лейкоцитах и опухолевых клетках из микроокружения опухоли, и предполагают, что этот путь можно использовать для регуляции противоопухолевых ответов.

Аваторы исследовали экспрессию PVRIG и PVRL2 с помощью проточной цитометрии на клетках из рассеченных опухолей человека и сопоставлял с и нормальными соседними тканями из множества различных тканей. Показатели экспрессии иммунных регуляторов в опухоли можно применять, чтобы спрогнозировать, какие типы опухолей или пациенты могут быть наиболее чувствительными к специфической терапии.

Мононуклеарные клетки периферической крови человека от здоровых доноров (МКПК) получали из Стэнфордского банка крови. Лейкоцитарные плёнки или продукты LRS разбавляли 1:1 в 1 x PBS + 2% FBS, и МКПК выделяли с помощью градиента фиколл-пак (Sigma). Очищенные МКПК промывали 2 раза PBS + 2% FBS и помещали в жидкий азот. Образцы опухолей и нормальных соседних тканей (НСТ) были предоставлены Объединенной сетью тканей человека, являющейся ресурсом, поддерживаемым Национальным институтом рака. Тип опухоли определяли на основании анализа отчета о гистопатологической характеристики для каждого образца. Количество образцов на тип опухоли, которые авторы исследовали на предмет экспрессии PVRIG и PVRL2, указано ниже.

Мишень	Молочная железа	Толстая кишка, прямая кишка, желудок	Эндометрий и матка	Голова и шея	Почки	Легкие	Простата	Яичники
PVRIG	4	15	24	4	14	5	9	5
PVRL2	8	21	23	8	18	11	12	10

1. Протокол рассечения опухоли

Образцы опухоли и НСТ разрезали скальпелем на мелкие фрагменты и переносили в пробирки GentleMAC™ C (Miltenyi Biotec), содержащие смесь ферментов. Образцы рассекали на GentleMAC (Miltenyi Biotec) согласно протоколу производителя. После рассечения клетки фильтровали через фильтр 100 мкм до окрашивания FACS.

2. Антитела и реагенты:

С целью идентификации иммунных и неиммунных клеточных популяций, следующие антитела применяли в рекомендованных производителем концентрациях:

Таблица 2. Продемонстрированы антитела, применяемые для идентификации подмножеств специфических клеток.

Антитело	Флюорофор	Клон	Поставщик	Номер по каталогу
CD45	Alexa Fluor 700	HI30	BioLegend	304024
CD3	APC Cy7	OKT3	BioLegend	317342
CD8	BV 785	RPA-T8	BioLegend	301046
CD33	BV711	WM53	BioLegend	303424
CD25	BV 650	BC96	BioLegend	302634
CD127	BV 605	A019D5	BioLegend	351334
CD14	BUV395	MoP9	BD Pharmingen	563562
CD4	BUV496	SK3	BD Pharmingen	564651
CD56	PE Dazzle	HCD56	BioLegend	318348

Следующие антитела применяли в концентрации 5 мкг/мл в коктейле изотипического контроля.

Таблица 3. Продемонстрированы антитела, применяемые в качестве изотипического контроля для мишеней, представляющих интерес.

Антитело	Флюорофор	Клон	Поставщик	Номер по каталогу
mIgG1	AF647	свой	Compugen	свой
hIgG4	PE	свой	Compugen	свой
mIgG1	BV421	MOPC21	BioLegend	400158
mIgG1	PerCP Cy5-5	MOPC21	BioLegend	400150
mIgG1	PECy7	MOPC21	BioLegend	400126
mIgG1	FITC	MOPC21	BioLegend	400110

Следующий коктейль применяли для окрашивания мишеней, представляющих интерес, в концентрации 5 мкг/мл:

Таблица 4. Продемонстрированы антитела, применяемые для анализа мишеней, представляющих интерес.

Антитело	Флюорофор	Клон	Поставщик	Номер по каталогу
PDL1	AF647	BM1(M1)	Compugen	свой
PVRIG	PE	518 (H4)	Biolegend	93930
PD1	BV421	EH12.2H7 (M1)	Biolegend	329920
PVR	PerCPCy5-5	SKII.4 (M1)	Biolegend	337612
PVRL2	PECy7	TX31 (M1)	Biolegend	337414
TIGIT	FITC	MBSA43 (M1)	eBioscience	11-9500-42

Все антитела изотипического контроля и целевые антитела применяли в конечной концентрации 5 мкг/мл.

3. Окрашивание FACS

1×10^6 клеток МКПК или клеток рассеченной опухоли высевали в 96-луночный планшет с V-образным дном лунок для окрашивания. Образцы сначала окрашивали Aqua Live Dead (Thermo Scientific), чтобы отличить живые клетки от мертвых, и коктейлем анти-CD16 (Biolegend), анти-CD32 (Thermo Scientific), анти-CD64 (Biolegend) Ab для блокирования Fc-рецепторов. Образцы промывали дважды буфером FACS и окрашивали соответствующим изотипическим контролем для применяемых антител, или коктейлем целевых антител, описанных в разделе «Антитела и реагенты». Все окрашивание проводили в течение 30 минут при 4°C. Затем образцы дважды промывали и собирали на проточном цитометре BD Fortessa. Анализ проводили с помощью FlowJo, осуществляя гейтирование на специфических популяциях, как указано в Таблице 1 выше (все гейтирование осуществляли на живых клетках).

Из каждой популяции, содержащей не менее 100 клеток, экспортировали значения MFI, а отношение MFI (MFIr) рассчитывали путем деления MFI мишени на MFI соответствующего изотипического контроля. Значение MFIr больше единицы обозначает обнаруженную положительную экспрессию.

4. Результаты и обсуждение

a. PVRIG экспрессируется на TILS из множества типов опухолей и совместно экспрессируется с TIGIT и PD1

Для исследования экспрессии PVRIG на клетках, полученных из опухолей, с помощью проточной цитометрии, опухоли рассекали и окрашивали на предмет линейных маркеров иммунных клеток для идентификации подмножеств иммунных и неиммунных клеток, а также для PVRIG, TIGIT, PD1, PVRL2 и PVR с целью изучения экспрессии этих мишеней на этих подмножествах. Экспрессию PVRIG обнаруживали на $CD4^+$ Т-клетках, $CD8^+$ Т-клетках, $CD4^-$ $CD8^-$ Т-клетках и NK-клетках из опухолей молочной железы, толстой кишки/прямой кишки/желудка, эндометрия, головы и шеи, легкого, почки, предстательной железы и яичников (на Фиг. 12А). Во всех исследованных опухолевых тканях PVRIG экспрессировался от наивысшего к наинизшему уровню, на $CD8^+$ Т-клетках, NK-клетках, $CD4^-$ $CD8^-$ Т-клетках и $CD4^+$ Т-клетках. На моноцитах, mDC, pDC или на неиммунных клетках какой-либо экспрессии PVRIG не наблюдали (Фиг. 1В). Поскольку известно, что $CD8^+$ Т-клетки и NK-клетки являются важными цитотоксическими лимфоцитами в иммунной системе, это предполагает, что PVRIG может непосредственно модулировать активность этих цитотоксических лимфоцитов.

Затем авторы исследовали уровень экспрессии PVRIG по отношению к уровню TIGIT и PD-1 на инфильтрирующих опухоль Т-клетках. Для этого анализа, авторы сфокусировались на образцах эндометрия, поскольку имелось достаточное количество образцов для проведения корреляционного анализа. Уровень экспрессии PVRIG значимо и прямо коррелировал с уровнем экспрессии TIGIT и PD1 как на CD4, так и на CD8 Т-клетках, что позволяет предположить, что эти молекулы совместно регулируются в пределах TME (на Фиг. 13).

Кроме того, авторы исследовали совместную экспрессию PVRIG, TIGIT и PD1 на основе отдельных клеток на CD8 Т-клетках. Совместная экспрессия PVRIG с PD-1 и TIGIT наблюдалась на репрезентативных клетках рака легкого и почки (на Фиг. 14).

b. Экспрессия PVRIG значимо повышалась на Т-клетках из опухоли по сравнению с нормальной соседней тканью

Для подмножества клеток опухолей толстой кишки/прямой кишки/желудка, эндометрия, почки, легкого или яичника авторы смогли получить образцы соответствующей опухоли и нормальной соседней опухоли (НСТ) от одного и того же донора. Используя эти соответствующие образцы, авторы сравнивали экспрессию PVRIG и PD1 на клетках, полученных из образцов НСТ или опухоли, чтобы определить, есть ли модулированная экспрессия в опухоли по сравнению со здоровыми тканями (на Фиг.15). В целом, экспрессия PVRIG значимо повышалась на CD4 и CD8 T клетках, полученных из опухолевой ткани, по сравнению с соответствующими нормальными соседними тканями (на Фиг. 15А). Среди типов опухолей, экспрессия PVRIG повышалась по меньшей мере в 2 раза в 3 из 9 опухолей толстой кишки, в 1 из 2 опухолей эндометрия, в 4 из 11 опухолей почки, и в 4 из 5 опухолей легкого (на Фиг. 15А). В тех же образцах авторы также оценивали экспрессию PD-1. Корреляционный анализ между кратостью изменения PVRIG (между НСТ и опухолью) и кратностью изменения PD-1 на CD4 и CD8 Т-клетках продемонстрировал положительную и значимую корреляцию в этих образцах, наталкивая на предположение о том, что эти молекулы могут совместно регулироваться сходным образом в опухоли.

c. PVRL2 экспрессируется на миелоидных и CD45- (неиммунных) клетках из множества опухолей

В тех же самых образцах, из которых авторы исследовали экспрессию PVRIG, авторы также исследовали экспрессию PVRL2, лиганда PVRIG. Экспрессия PVRL2 была обнаружена на 2 основных подмножествах клеток: на миелоидных клетках, которые включают моноциты, mDC, и популяцию pDC, а также на CD45- неиммунных клетках, вероятно, состоящих из эпителиальных опухолевых клеток, стромальных клеток и эндотелиальных клеток (на Фиг. 16).

Экспрессия PVRL2 на $CD45^{-}$ неиммунных клетках была обнаружена на клетках опухолей молочной железы, толстой кишки/прямой кишки/желудка, эндометрия, легкого, предстательной железы и яичника (на Фиг. 17). Наивысшая медиана экспрессии PVRL2 была обнаружена на клетках опухолей эндометрия и яичника.

На иммунных клетках, PVRL2 экспрессировался на миелоидных клетках из ткани молочной железы, толстой кишки/прямой кишки/желудка, эндометрия/матки, головы и шеи, легкого, почки, предстательной железы и яичника (на Фиг. 18).

Медиана экспрессии PVRL2 на миелоидных клетках (моноциты, mDC, pDC) была сопоставимой по типам опухолей.

При сравнении опухолевой ткани с нормальной соседней тканью, экспрессия PVRL2 была значимо повышена на CD45- клетках опухоли или на моноцитах из опухолевых тканей (на Фиг. 19). Экспрессия PVRL2 на моноцитах или CD45-клетках индуцировалась по меньшей мере в 2 раза выше в опухоли по сравнению с нормальной тканью: в 5 из 9 опухолей толстой кишки, в 1 из 2 опухолей эндометрия, в 5 из 11 опухолей почки, 4 из 5 опухоли легкого и 1 из 1 опухоли яичника. Эти данные подтверждают повышенную экспрессию PVLR2 на опухолевых клетках и на иммунных клетках в опухоли. Корреляционный анализ между кратостью изменения PVRL2 (между НСТ и опухолью) и кратостью изменения PD-L1 на CD45-клетках и моноцитах продемонстрировал положительную и значимую корреляцию в этих образцах, наталкивая на предположение о том, что эти молекулы могут совместно регулироваться сходным образом в опухоли.

d. PVRIG и PVRL2 совместно экспрессируются в одной и той же опухоли.

Далее авторы оценили, какие типы опухолей имеют высокую экспрессию как

PVRIG на Т-клетках, так и PVRL2 на моноцитах и опухолевых клетках. В этом наборе образцов, опухоли из тканей матки, легкого и почки демонстрировали высокий уровень экспрессии как PVRIG на Т- клетках, так и PVRL2 либо на моноцитах, либо на CD45- клетках (на Фиг. 20), наталкивая на предположение о том, что эти типы опухолей могут в большей степени отвечать на лечение с применением CHA.7.518.1.H4 (S241P).

e. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этих исследований демонстрируют, что PVRIG экспрессируется на эффекторных лимфоцитах, таких как CD8 Т-клетки и NK-клетки в микроокружении опухоли. Как PVRIG, так и PVRL2 экспрессировались во множестве образцов опухолей молочной железы, толстой кишки/прямой кишки/желудка, эндометрия, легкого, предстательной железы и яичника. Экспрессия PVRIG на Т-клетках была значимо выше в опухолевых тканях по сравнению с соответствующими нормальными соседними тканями. Кроме того, наблюдали значимую прямую корреляцию между экспрессией PVRIG и PD-1 и PVRIG и TIGIT на CD4 и CD8 Т-клетках из образцов ткани эндометрия. На основе анализа отдельных клеток, совместную экспрессию PVRIG с PD1 или с TIGIT наблюдали на CD8 Т-клетках. Лиганд для PVRIG, PVRL2, экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (моноцитах, mDC, pDC), а также на CD45-клетках (предположительно состоящих из эпителиальных, стромальных, эндотелиальных клеток) из множества опухолевых тканей. Индукцию экспрессии PVRL2 обнаруживали на клетках, полученных из опухоли, по сравнению с нормальными соседними тканями. Профиль клеточной экспрессии рецептора и лиганда наталкивает на предположение о роли этого пути в регуляции эффекторных ответов лимфоцитов при множестве типов опухолей.

ПРИМЕР 3: ЭКСПРЕССИЯ PVRL2 И PD-L1 В РАКОВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЯХ ЧЕЛОВЕКА, ПРОАНАЛИЗИРОВАННАЯ С ПОМОЩЬЮ ИГХ

Целью данного исследования было изучение экспрессии PVRL2 и PD-L1 в здоровой и раковой ткани человека. Идентифицировали два антитела к PVRL2 для окрашивания PVRL2 в фиксированных в формалине и залитых парафином (FFPE) образцах. PD-L1 опредедяли с помощью коммерчески валидированного антитела. Применяя эти антитела, авторы исследовали экспрессию PVRL2 и PD-L1 в серийных срезах тканей опухолевой микроматрицы (TMA), состоящей из тканей молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи. Наблюдалось усиление экспрессии PVRL2 при раке молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи по сравнению со здоровыми тканями. Подобное окрашивание наблюдали между двумя антителами к

PVRL2, что содействует подтверждению полученных результатов. Также повышенной была экспрессия PD-L1 при раке молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи по сравнению со здоровыми тканями. Экспрессию PVRL2 наблюдали в опухолевом эпителии, а также в инфильтрирующих иммунных клетках. В этих образцах опухоли отмечалась более высокая частота экспрессии PVRL2 по сравнению с экспрессией PD-L1. В дальнейшем отдельные образцы опухоли группировали по отрицательной и положительной экспрессии PD-L1, и проанализироли экспрессию PVRL2 в этих подгруппах. Все PD-L1-положительные опухоли также экспрессировали PVRL2, обеспечивая обоснование комбинированного лечения опухолей. В PD-L1-отрицательных опухолях экспрессию PVRL2 обнаруживади в подмножестве этих образцов, обеспечивая обоснование для нацеливания на путь PVRL2 в PD-L1-отрицательных опухолях. В своей совокупности, эти данные демонстрируют, что экспрессия PVRL2 была повышена в микроокружении опухоли при раке молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи, и дают обоснование для монотерапии и комбинированного лечения с применением агентов, нацеленных на путь PVRL2.

Протоколы

Антитела

В этом исследовании применяли анти-PVRL2 (Abcam ab135246, Sigma HPA-012759) и анти-PDL1 (SpringBio Sp142). Антитело изотипического контроля (IgG кролика) применяли в качестве отрицательного контроля.

Окрашивание ИГХ

Опухолевые микроматрицы получали из молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников и кожи. Каждая микроматрица содержит здоровые ткани от 2-4 доноров и опухолевую ткань от 30-40 доноров, присутствующую в дубликатах в микропрепаратах. Анти-PVRL2 Abcam ab135246 окрашивание проводили в разведении 1:250 без термически индуцированного извлечения антигена (HIER). Анти-PVRL2 (Sigma HPA-012759) применяли в концентрации 0,1 мкг/мл с HIER при pH 9,5. Анти-PD-L1 (SpringBio SP142) применяли в концентрации 1 мкг/мл с HIER при pH 6,2 согласно рекомендациям производителя. Соответствующий изотипический контроль IgG кролика применяли при каждом из подходящих условий. Два отдельных оператора качественно оценивали каждое ядро согласно следующей шкале: нет окрашивания (бал 0), частично положительный результат (бал 1), положительный результат (бал 2), сильно положительный результат (бал 3). В случае расхождений в баллах между двумя операторами образец повторно оценивали обое операторов для получения окончательного балла. Балл по 2 ядрам, полученным из одной и той же опухоли, усредняли, и для каждой опухоли получали один балл. Результаты наносили на график, и образцы группировали по данным гистопатологии, предоставленным поставщиком.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия PVRL2 и PD-L1 повышается при раке молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи

Два антитела анти-PVRL2 (ab135246, HPA-012759) тестировали на способность определять экспрессию PVRL2 в фиксированных в формалине и залитых парафином образцах ткани. Экспрессию PVRL2 и PD-L1 оценивали на серийных срезах с помощью опухолевой микроматрицы рака молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи. Экспрессия PVRL2 и PD-L1 была повышенной при раке молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника и кожи (Фиг. 21).

PVRL2 экспрессируется в PD-L1-положительных и PD-L1-отрицательных опухолях.

Поскольку анализ экспрессии PVRL2 и PD-L1 проводили на последовательных срезах с помощью одной и той же TMA, авторы смогли исследовать экспрессию PVRL2 и PD-L1 в каждой из этих опухолей из одной и той же части опухоли (Фиг. 22). Подмножество PD-L1-отрицательных образцов опухолей, в частности опухолей легкого, яичника, молочной железы, экспрессировало PVRL2 (что определено по меньшей мере как частично положительный результат), что обнаружено с помощью обоих антител анти-PVRL2. Эти данные демонстрируют, что PVRL2 может экспрессироваться в PD-L1-отрицательных опухолях. Напротив, все PD-L1-положительные опухоли экспрессировали PVRL2, что обнаружено с помощью обоих антител анти-PVRL2.

PVRL2 экспрессируется на эпителиальных клетках и на иммунном компартменте на инвазивной фронтальной поверхности

Пространственная экспрессия иммунных контрольных точек на инвазивной фронтальной поверхности опухоли является важной для регуляции противоопухолевого ответа. Известные мишени контрольных точек, такие как PD-1 и PD-L1, характеризуются выраженную экспрессией на инвазивной фронтальной поверхности. Поскольку эти TMA генерируются из материала прицельной биопсии и не содержат всей опухоли, авторы исследовали эти образцы на наличие иммунного инфильтрата на инвазивной фронтальной поверхности опухоли. Авторы идентифицировали 1 образец, в котором наблюдали экспрессию PVRL2 в иммунном инфильтрате и в эпителии опухоли (Фиг. 23). Экспрессию PD-L1 наблюдали на иммунном инфильтрате, что дополнительно позволяет предположить, что это может быть инвазивная фронтальная поверхность опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эти результаты демонстрируют, что экспрессия PVRL2 повышается в опухолях молочной железы, толстой кишки, легкого, яичника, кожи по сравнению со здоровой тканью из тех же органов. PVRL2 экспрессируется как на опухолевом эпителии, так и на инфильтрирующих лейкоцитах. Авторы также продемонстрировали, что все PD-L1-положительные опухоли экспрессируют PVRL2, и сделали предположение, что агенты, нацеленные на путь PVRL2, могут быть эффективными в комбинации с ингибиторами PD-1/PD-L1. Кроме того, экспрессия PVRL2 была обнаружена в PD-L1-отрицательных опухолях, что позволяет предположить, что агенты, нацеленные на путь PVRL2, могут быть эффективными при PD-L1-отрицательных опухолях.

ПРИМЕР 4: ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ОТВЕТЫ НА ЛЕЧЕНИЕ МОНО-, ДВУХ- И ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ КОМБИНАЦИЕЙ АНТИТЕЛ В МОДЕЛИ ОПУХОЛИ CT26

Обоснование и цели

Цель - исследовать, может ли блокада антител PVRIG, TIGIT и PD-L1 усиливать ингибирование роста опухоли и повышать выживаемость в модели сингенной опухоли мыши по сравнению с применением моно- или двухкомпонентной комбинации антител.

Материалы и методы

Модель опухоли in vivo

Клетки карциномы толстой кишки CT26 (ATCC) культивировали в RPMI 1640 с 10% FBS и 100 мкг/мл пенициллина/стрептомицина. Для имплантации опухоли, 5×10^5 клеток CT26 подкожно вводили в правый фланк самкам мышей BALB/c 8-недельного возраста. После рандомизации опухоли, антитела вводили посредством внутрибрюшинной (в/бр) инъекции, начиная со дня 7 после инокуляции опухоли, когда опухоли достигли объема 60-90 мм^3, и продолжали в течение 3 недель в общей сложности до 6 введений. Размер опухоли измеряли с помощью электронного штангенциркуля каждые 2-3 дня и регистрировлаи как $0{,}5 \times W^2 \times L$ мм^3. . Мышей умерщвляли либо в конце исследования, либо в моменты достижения клинических определеяемых параметров в исследовании, включая объем опухоли ≥ 3250 мм^3, изъязвление опухоли, потерю массы тела $\geq 20\%$ или агонирующее состояние.

Антитела

Химерное антитело против мышиного PVRIG (клон 407, изготовленное в своей лаборатории), применяемое в этих исследованиях, было сконструировано как мышиное антитело IgG1 (mIgG1). Было продемонстрировано, что это антитело связывается с клетками 293HEK, сверхэкспрессирующими PVRIG мыши, и блокирует связывание лиганда, PVRL2 мыши. Антитело mIgG1 против мышиного PD-L1 (клон YW243.55.S70) генерировали в соответствии с описанием в WO/2010/077634. Антитело mIgG1 против мышиного TIGIT (клон 11A11) генерировали в соответствии с описанием в WO2016/028656. Synagis IgG1 применяли в качестве изотипического контроля и производили в своей лаборатории. Антитела были составлены в стерильном PBS с низким содержанием эндотоксина (< 0,05 МЕ/мг). Антитело анти-PVRIG вводили в дозе 10 мг/кг, анти-PD-L1 - 5 мг/кг и анти-TIGIT - 18 мг/кг.

Статистический анализ

Двухфакторный анализ ANOVA с повторными измерениями с последующим двухфакторным анализом ANOVA с повторными измерениями для выбранных пар групп определяли с помощью программного обеспечения JUMP (Statistical Discoveries^{TM}). Анализы измерений роста опухоли проводили путем сравнения объемов опухоли, измеренных в последний день, в который все исследуемые животные были живы. Статистические различия в процентном отношении мышей без опухолей определялим с помощью логарифмического рангового критерия Мантеля-Кокса. Значения $p < 0,05$ считались значимыми. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Результаты

Эффективность антител анти-TIGIT и анти-PVRIG в комбинации с антителом анти-PD-L1 in vivo

Эффективность комбинированной терапии для блокады PVRIG, TIGIT и PD-L1 мыши in vivo оценивали на модели сингенной эктопической подкожной опухоли CT26.WT мыши. Лечение мышей с опухолями антителом анти-PVRIG в комбинации с антителом анти-PD-L1 приводило к ингибированию роста опухоли (TGI) на 47% по сравнению с изотипическим контролем. Тем не менее, в этом исследовании не наблюдалось никаких преимуществ двухкомпонентной комбинации антител анти-PD-L1 и анти-PVRIG по сравнению с лечением только антителом анти-PD-L1. Блокада TIGIT при применении трехкомпонентной комбинации (анти-PVRIG, анти-TIGIT и анти-PD-L1) приводила к значимому улучшению TGI по сравнению с другими двухкомпонентными комбинациями с антителом анти-TIGIT (анти-PDL-1 + анти-TIGIT, анти-PVRIG + анти-TIGIT, и анти-PDL-1 + анти-TIGIT, что соответствует 29%, 61% и 55% TGI соответственно) (Фиг. 24A и C). Трехкомпонентная комбинация приводила к более высоким показателям ответа (55% против 40%) и способствовала длительной противоопухолевой активности с тенденцией к более высокой выживаемости до Дня 35 (Фиг. 24B).

ПРИМЕР 5: АНТАГОНИЗМ PVRIG ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТОРНУЮ ФУНКЦИЮ Т - КЛЕТОК И СНИЖАЕТ ТЕМПЫ РОСТА ОПУХОЛИ

РЕФЕРАТ

Несмотря на последние достижения, большинство пациентов не получают долгосрочноготэффекта от применения ингибиторов контрольных точек. PVRIG является новым иммуносупрессивным рецептором семейства DNAM/TIGIT, и в данном примере авторы демонстрируют роль PVRIG в регуляции противоопухолевых ответов. PVRIG связывается с PVRL2 и демонстрирует значимо повышенную экспрессию в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах по сравнению с лимфоцитами из нормальных тканей. Антагонизм PVRIG усиливает активацию Т-клеток человека, а комбинация ингибиторов PVRIG с PD-1 или TIGIT дополнительно синергически повышает функцию лимфоцитов. Затем авторы обратились к роли PVRIG в доклинических моделях опухоли. У мышей PVRIG$^{-/-}$ значимо повышалась активация Т-клеток in vitro и снижался темп роста опухоли MC38, что было обусловлено повышенной эффекторной функцией CD8. Антагонистическое антитело анти-PVRIG значимо снижало темп роста опухоли в комбинации с анти-PD-L1 или при тестировании на мышах TIGIT$^{-/-}$. Таким образом, авторы продемонстрировали, что путь PVRIG-PVRL2 индуцировался при раке человека и что антагонизм взаимодействий PVRIG-PVRL2 приводил к повышению функции Т-клеток и снижению темпа роста опухоли.

Состояние значимости

Эти данные демонстрируют, что PVRIG является многообещающей мишенью для лечения рака, и дают обоснование для тестирования ингибитора PVRIG, CHA.7.518.1.H4 (S241P), в качестве нового средства противораковой иммунотерапии либо в виде монотерапии, либо в комбинации с блокадой TIGIT или PD1.

Введение

Все больше данных свидетельствуют о том, что эндогенные иммунные ответы имеют решающее значение для формирования инициации, прогрессирования и подавления рака (1) (2). Иммунный статус пациентов, а также содержание инфильтрирующих опухоль лейкоцитов (TIL) в микроокружении опухоли (TME) являются ключевыми прогностическими показателями не только выживаемости рака, но и того, как пациенты будут отвечать на терапию (3) (4). Т-клетки являются ключевым компонентом TIL, которые могут вызывать противоопухолевый ответ, и большинство противоопухолевых иммунных ответов в конечном итоге зависят от функциональности эффекторных лимфоцитарных клеток. Обогащение CD8 Т-клеток в ТМЕ опухоли пациента, а также другие факторы, которые смещают иммунный ответ к эффективному ответу CD8 Т-клеток, такие как мутационная нагрузка и Th1-поляризованная ТМЕ, являются ключевыми прогностическими показателями для благоприятного противоопухолевого иммунного ответа (5) (6).

Ключевое наблюдение во многих твердых опухолях заключается в том, что эффекторные Т-клетки имеют активированный или «истощенный» фенотип в пределах ТМЕ (7) . Это указывает на то, что, хотя Т-клетки в ТМЕ первоначально котактировали с родственным антигеном, были активированы и переправлены в опухоль, впоследствии они были не способны вызывать эффективный противоопухолевый ответ. Предварительно активированные или истощенные Т-клетки определяются по повышенной поверхностной экспрессии коингибирующих рецепторов, таких как PD-1 и CTLA-4 (8) . Терапевтическое нацеливание антител на эти коингибирующие рецепторы, которые ингибируют взаимодействия с их родственными лигандами, продемонстрировало замечательную клиническую эффективность у пациентов с множественными распространенными формами рака (9) . Механистически было продемонстрировано, что нацеливание на эти коингибирующие рецепторы приводит к размножению уже опухолево-реактивных Т-клеток, которые уже существуют в ТМЕ, и к образованию пулов Т-клеток с расширенным разнообразием Т-клеточных рецепторов (10) (11) (12). Хотя ингибиторы контрольных точек, применяющиеся в данное время в клинической практике, произвели революцию в лечении рака и продемонстрировали силу иммунной системы в борьбе с раком, во многих пациентов по-прежнему отмечаются рецидивы и/или отсутствует ответ на лечение. Следовательно, более глубокое понимание иммунного ответа при раке и нацеливание на дополнительные иммунные пути будет способствовать дополнительным терапевтическим методам лечения.

Среди этих новых путей, группа рецепторов и лигандов в семействе нектинов и нектиноподобных агентов в данное время исследуется как потенциальная новая противоопухолевая иммунотерапия. Рецепторы в этом семействе включают DNAM-1 (CD226), CD96 (TACTILE), TIGIT и, совсем недавно открытый, PVRIG (CD112R) (13) (14) (15). Из этих молекул, DNAM представляет собой активирующий рецептор в пределах этого подсемейства, связывающийся с 2 лигандами, PVR (CD155) и PVRL2 (CD112), чтобы доставить сигнал активации к лимфоцитам (16). Было продемонстрировано, что два рецептора в этом семействе ингибируют функцию лимфоцитов человека, TIGIT, и, совсем недавно открытый, PVRIG (17) (18). Сообщается, что TIGIT обладает высокой аффинностью при взаимодействии с PVR, гораздо более слабой аффинностью к PVRL2, и было продемонстрировано, что он ингибирует ответы как Т-клеток, так и NK-клеток, доставляя ингибирующий сигнал в лимфоциты через свой мотив ITSM (19) (20). Совсем недавно было продемонстрировано, что PVRIG связывается с высокой аффинностью с PVRL2 и доставляет ингибирующий сигнал через свой мотив ITIM (15). В обоих случаях аффинность TIGIT к PVR и PVRIG к PVRL2 является выше, чем аффинность DNAM к PVR или PVRL2, наталкивая на предпололожение о том, что TIGIT и PVRIG могут вытеснять PVR и PVRL2 из DNAM, обеспечивая косвенный механизм, с помощью которого TIGIT и PVRIG могут ослаблять функцию Т-клеток. Среди этого семейства, PVR также является лигандом для CD96. Сообщалось, что функция CD96 ингибирует лимфоциты мыши (21), но активирует лимфоциты человека (22). Основываясь на этих данных, авторы предполагают, что 2 рецептора на лимфоцитах человека, TIGIT и PVRIG, связываются с высокой аффинностью с PVR и PVRL2, соответственно, чтобы доставлять ингибирующие сигналы для ослабления функции Т-клеток.

Хотя в одном недавнем сообщении было продемонстрировано, что PVRIG человека ингибирует ответ Т-клеток, в то же время роль PVRIG и PVRL2 в иммунном надзоре при раке до конца не изучена. В частности, не сообщалось о профиле экспрессии этого пути при раке и роли PVRIG в регуляции противоопухолевых ответов CD8 Т-клеток. Кроме того, не сообщалось о функциональных характеристиках гена PVRIG мыши и эффекте нарушения взаимодействия PVRIG-PVRL2 in vivo на доклинических моделях опухолей. В данном примере авторы выяснили роль PVRIG при раковых заболеваниях, охарактеризовав профиль экспрессии PVRIG и PVRL2 при раке и влияние антагонизма PVRIG в анализах совместного культивирования опухолевых клеток и в доклинических моделях опухолей. Аваторы продемонстрировали, что PVRIG имеет дифференцированный профиль экспрессии на подмножествах Т-клеток по сравнению с TIGIT или CD96, и что экспрессия PVRIG и PVRL2 индуцировалась при раке по сравнению с нормальными соседними тканями. В множестве аналитических систем человека in vitro высокоаффинное антагонистическое моноклональное антитело к PVRIG (CHA.7.518.1.H4 (S241P)) усиливает функцию Т-клеток, в частности, в комбинации с антителом анти-TIGIT или анти-PD1. Кроме того, авторы сообщили о новой характеристике PVRIG у мышей при применении антагонистических антител или у мышей с дефицитом PVRIG, и продемонстрировали, что ингибирование взаимодействия

PVRIG-PVRL2 снижает темп роста опухоли с наиболее сильными эффектами в комбинации с ингибированием PD-1 или генетическим дефицитом TIGIT. В совокупности эти данные демонстрируют, что PVRIG является критически важным ингибиторным рецептором в регуляции противоопухолевых ответов Т-клеток и дают основания для изучения CHA.7.518.1.H4 (S241P) в клинических испытаниях у пациентов с раком.

Материалы и методы

Исследования периферической крови и опухолевой экспрессии у человека

МКПК здорового донора человека получали из Стэнфордского университета в соответствии с Хельсинкской декларацией. Человеческие ткани были предоставлены Объединенной сетью тканей человека, являющейся ресурсом, поддерживаемым Национальным институтом рака. Ткань рака человека и соответствующие нормальные соседние ткани рассекали на отдельные клетки согласно протоколу производителя (Miltenyi Biotec). Полученные в результате рассечения клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на экспрессию различных мишеней на разных подмножествах клеток. Для каждой целевой экспрессии в отдельном подмножестве клеток рассчитывали значение кратности экспрессии, путем деления значения MFI мишени на значение MFI изотипического контроля. Другие исследователи, возможно, получали образцы из материала этой же ткани. Тип опухоли определяли на основании анализа отчета о гистопатологической характеристике для каждого образца. Для исследований ИГХ, антитело анти-PVRL2 (HPA-012759, Sigma) и PD-L1 (Sp142, SpringBio) применяли для окрашивания опухолевых микроматриц (институт Biochain) в условиях, описанных в дополнительных методах. Оценку проводили два независимых специалиста на дубликатах ядер из той же опухоли.

Генерация и характеризация антител к PVRIG

Антитела против PVRIG человека и против PVRIG мыши получали, как подробно описано в дополнительных методах. Вкратце, специфичность и аффинность связывания антител оценивали с помощью селективного связывания с клетками со встроенным PVRIG, без детектируемого связывания с клетками, которые не экспрессируют ген. Антагонистическую активность этих антител анти-PVRIG определяли с помощью анализов на основе ИФА и FACS, в которых взаимодействие PVRIG с PVRL2 было нарушено. Для характеризации в клеточных анализах, антитела тестировали в нескольких системах анализа совместного культивирования «Т-клетка - клетка-мишень», состоящих из клеток-мишеней, которые экспрессируют PVRL2, в культуре с МКПК или Т-клетками, полученными из опухолей. gp100 специфические Т-клеточные линии размножали из меланомных опухолей, как описано ранее (23) . CMVpp65-реактивные Т-клетки размножали из здоровых донорных МКПК (CTL иммуноспот) с CMVpp65 (495-503), IL-2 и IL-7 в течение 10 дней. Для комбинированных исследований применяли антитела к PD-1, TIGIT и PVRIG в концентрации 10 мкг/мл. Концентрации цитокинов в кондиционированных средах определяли цитометрически с помощью матрицы микросфер (CBA), а окрашивание FACS проводили, как описано в дополнительных методах.

Характеристизация экспрессии и функции PVRIG мыши

Связывающие взаимодействия PVRIG мыши с mPVRL2 и mPVR оценивали с помощью SPR и ИФА с применением рекомбинантных белков PVRIG, PVRL2 и PVR и с помощью FACS с применением эктопически сконструированных клеточных линий со сверхэкспрессией PVRIG и PVRL2 или клеточных линий, трансфицированных PVR или PVRL2 siRNA. Мышей с дефицитом PVRIG и TIGIT получали, как описано в дополнительных методах. Экспресс-анализ проводили для изучения экспрессии PVRIG в селезенке, лимфатическом узле и опухоли в различных подмножествах клеток. Функциональные клеточные анализы, демонстрирующие модуляторную активность Т-клеток для PVRIG мыши, проводили с применением WT- и PVRIG$^{-/-}$ Т-клеток и клеток-мишеней, эктопически экспрессируемых PVRL2 Fc или PVRL2, как подробно описано в дополнительных материалах и методах. Модели опухолей CT26, MC38 и B16/Db-hmgp100 выполняли, как описано в дополнительных методах. Все исследования были одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных при Тель-Авивском университете (Тель-Авив, Израиль) или Университете Джона Хопкинса (Балтимор, США).

Результаты

Экспрессия PVRIG является наиболее высокой на эффекторных Т-клетках периферической крови и опухолях

Суперсемейство Ig (IgSF) состоит из сотен белков, но только некоторые из них являются рецепторами, ингибирующими Т-клетки. Белки IgSF имеют тенденцию быстро эволюционировать (24) и, следовательно, сходство последовательностей среди этих белков, как правило, низкое и не является оптимальным для идентификации новых иммунных рецепторов. С целью идентификации новых иммунных контрольных точек авторы разработали биоинформационные алгоритмы, основанные на общих геномных и протеомных характеристиках среди известных иммунных контрольных точек, таких как структура генов, белковые домены, прогнозируемая клеточная локализация и профиль экспрессии. Применяя эти алгоритмы, авторы определили PVRIG в качестве нового иммунного рецептора. В недавнем сообщении также было продемонстрировано, что PVRIG (CD112R) человека связывается с PVRL2 и ингибирует функцию Т-клеток (15). Тем не менее, о значении этого пути в регулировании иммунологического надзора над опухолью не сообщалось. В данном примере авторы оценили экспрессию и функцию PVRIG и PVRL2 в раковых опухолях человека и доклинических моделях опухоли. В периферической крови от здоровых доноров PVRIG экспрессировался исключительно на лимфоцитах, с наивысшим уровнем экспрессии на CD8 Т-клетках и NK-клетках (Фиг. 27A). Дальнейший анализ подмножеств Т-клеток продемонстрировал наивысшую экспрессию PVRIG в подмножествах CD8 или CD4 Т-клеток памяти / эффекторных Т-клеток по сравнению с подмножеством Treg (Фиг. 27B, Фиг. 34A). Профиль экспрессии Т-клеток памяти преимущественно дифференцирует PVRIG от других рецепторов семейства (TIGIT, CD96), которые имеют тенденцию к одинаковой или более высокой экспрессии на Treg по сравнению с Т-клетками памяти/эффекторными Т-клетками. Авторы также сравнили кинетику экспрессии PVRIG и TIGIT после активации Т-клеток в двух системах анализа (вторичный ответ CMV, Фиг. 27C, DC-MLR, Фиг. 27D, Фиг. 34B) и продемонстрировали, что PVRIG характеризуется замедленной кинетикой индукции и более продолжительной экспрессией в поздний момент времени по сравнению с TIGIT. Преимущественная экспрессия PVRIG на клетках памяти/эффекторных клтеках по сравнению с TIGIT наталкивает на предположение об уникальной роли PVRIG в регуляции Т-клеточных ответов.

Замедленная и продолжительная индукция экспрессии PVRIG на Т-клетках после активации позволяет предположить, что PVRIG может экспрессироваться в микроокружении опухоли. Затем авторы проанализировали экспрессию PVRIG на лейкоцитах из рассеченных опухолей человека непосредственно ex vivo с помощью FACS. Экспрессия PVRIG была обнаружена на CD8 Т-клетках, CD4 Т-клетках и NK-клетках от нескольких типов опухолей (Фиг. 27E-G, дополнительная Фиг. 27C). PVRIG коэкспрессировался с PD-1 и TIGIT на CD4 и CD8 Т-клетках (Фиг. 27F). В среднем, более высокая экспрессия была обнаружена на $CD4^+$ и $CD8^+$ TIL из ткани опухолей молочной железы, эндометрия, головы и шеи, легкого, почки и яичника по сравнению с тканями опухолей мочевого пузыря, колоректальной области и предстательной железы. В образцах опухолей, в которых экспрессия PVRIG была низкой/отсутствовала ex vivo, активация с применением анти-CD3 и анти-CD28 усиливала экспрессию PVRIG, что позволяет предположить о том, что экспрессия PVRIG в TIL может дополнительно индуцироваться после повторной активации (Фиг. 34D). Для опухолей толстой кишки, легкого, почки, эндометрия и яичников автоыр смогли получить нормальную соседнюю ткань от одного и того же пациента и провести сравнение экспрессии PVRIG на лимфоцитах, выделенных из опухоли, в сравнении с нормальной тканью. TIL продемонстрировали значимую индукцию PVRIG на CD4 и CD8 T-клетках по сравнению с клетками, выделенными из соответствующих нормальных соседних тканей (НСТ) (Фиг. 34E). Как и в случае с МКПК, авторы дополнительно сравнили экспрессию PVRIG, TIGIT и PD1 на Treg-клетках и CD8 T-клетках из опухолей легкого, эндометрия и почки. На TIL, экспрессия TIGIT была выше на Treg по сравнению с CD8 T-клетками, тогда как для PVRIG и PD1, аналогичная или более высокая экспрессия наблюдалась на CD8 T-клетках по сравнению с Treg (Фиг. 27E). Затем авторы проанализировали совместную регуляцию PVRIG, TIGIT и PD-1 в популяциях T-клеток путем корреляционного анализа либо уровня экспрессии на TIL ex vivo, либо величины кратности изменения экспрессии между опухолью и НСТ. В обоих анализах CD4 и CD8 T-клетки продемонстрировали положительную и значимую корреляцию между PVRIG и PD1 или TIGIT (Фиг. 34F). В своей совокупности, эти данные демонстрируют, что PVRIG экспрессируется на T-клетках и NK-клетках от множества раковых заболеваний человека, что делает PVRIG новой мишенью ингибирующего рецептора, которая может быть критически важной для регуляции функции T-клеток в опухоли.

Экспрессия PVRL2 повышается в опухолевой ткани по сравнению с нормальной соседней тканью

Поскольку было продемонстрировано, что экспрессия PD-L1 помогает спрогнозировать ответ на лечение ингибиторами PD-1, авторы исследовали, была ли экспрессия PVRL2 сопутствующей с экспрессией его родственного рецептора, PVRIG, в тканях рака человека. Применяя антитело к PVRL2, которое авторы валидировали для применения при ИГХ (Фиг. 35A), автоыр окрашивали опухолевые микроматрицы (TMA), состоящие из тканей рака легкого, толстой кишки, кожи, молочной железы, яичника/эндометрия и почки. За исключением почки, экспрессия PVRL2 отсутствовала или отмечалась минимальной в большинстве нормальных тканей этих органов. В опухолевых тканях, PVRL2 индуцировался в значительном количестве образцов рака легкого, толстой кишки, кожи, молочной железы и яичника/эндометрия (Фиг. 28A). Экспрессия PVRL2 была обнаружена на опухолевых клетках и на иммунных клетках инвазивной фронтальной поверхности опухоли (Фиг. 28B). С целью определения подмножеств специфических иммунных клеток, экспрессирующих PVRL2, авторы провели проточную цитометрию на недавно рассеченных опухолях. В соответствии с профилем экспрессии при ИГХ, экспрессия PVRL2 была обнаружена на $CD45^+$ иммунных клетках, в частности, миелоидных клетках (например, $CD14^+$ ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) и миелоидные DC) и на $CD45^-$ неиммунных клетках из множества типов опухолей (Фиг. 28C, D). На лимфоцитах какой-либо экспрессии PVRL2 обнаружено не было (данные не продемонстрированы). Сравнение экспрессии PVRL2 на $CD45^-$ клетках и TAM, выделенных из опухолей толстой кишки, легкого, почки, эндометрия и яичника, продемонстрировало значимую индукцию PVRL2 на клетках, выделенных из опухоли, по сравнению с клетками, выделенными из соответствующих нормальных соседних тканей (НСТ) того же донора (Фиг. 36D). Чтобы оценить, какие опухоли экспрессировали как PVRIG, так и PVRL2, авторы исследовали экспрессию PVRIG на лимфоцитах по сравнению с PVRL2 на миелоидных клетках и на $CD45^-$ клетках из множества типов опухолей. Из проанализированных типов рака, рак эндометрия, легкого и почки характеризовался наивысшей частотой $PVRIG^{выс}$ лимфоцитов и $PVRL2^{выс}$ TAM или $CD45^-$ неиммунных клеток (Фиг. 28E, Фиг. 37). Эти данные демонстрируют, что путь PVRIG-PVRL2 может быть особенно важен для модулирования противоопухолевого ответа путем регулирования взаимодействия «Т-клетка - TAM» и взаимодействия «Т-клетка - опухолевая клетка» при раке эндометрия, легкого и почки.

По сравнению с PD-L1, экспрессия PVRL2 дифференциально регулируется и присутствует в $PD\text{-}L1^-$ опухолях

Поскольку PVRIG и PD-1 могут совместно экспрессироваться на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL), авторы также исследовали совместную экспрессию PVRL2 и PD-L1 в одной и той же опухоли путем окрашивания серийных срезов одного и того же TMA. Все PD-L1-положительные опухоли также экспрессировали PVRL2, что указывает на некоторое перекрывание в регуляции этих 2 путей и дает обоснование для комбинирования ингибитора PVRIG с ингибиторами PD-1/PD-L1 (Фиг. 29A). В PD-L1-отрицательных опухолях, PVRL2 обнаруживали в большинстве этих опухолей при различных типах рака (Фиг. 29A). Это свидетельствует о том, что экспрессия PVRL2 была более распространенной по сравнению с PD-L1 в некоторых опухолях, и что нацеливание на этот путь может быть особенно эффективным при PD-L1-отрицательных опухолях. Поскольку сообщается, что PD-L1 индуцируется в опухоли с помощью IFN-гамма как часть адаптационной модели резистентности (25), авторы дополнительно оценили регуляцию экспрессии PVR, PVRL2 и PD-L1 различными воспалительными стимулами на дендритных клетках, происходящих из костного мозга, и на линиях опухолевых эпителиальных клеток (Фиг. 29D). Воздействие на незрелые BM-DC провоспалительными сигналами обычно приводит к повышению уровня экспрессии PVR, PVRL2 и PD-L1, демонстрируя, что экспрессия PVR, PVRL2 и PD-L1 повышается при созревании DC. Напротив, воздействие IFN-γ на эпителиальные клетки повышало экспрессию PD-L1, но не влияло на высокую исходную экспрессию PVRL2 (Фиг. 29E). Сообщалось, что для PVRL2, из-за геномномного стресса, повреждения ДНК и генов-супрессоров опухолевого роста (26) (27) дополнительно поддерживается дифференциальная регуляция экспрессии PVRL2 по сравнению с PD-L1. Таким образом, эти данные указывают на то, что PD-L1 и PVRL2 могут совместно регулироваться на антигенпрезентирующих клетках, таких как DC, а также могут дифференциально регулироваться посредством IFN-γ на эпителиальных клетках. Присутствие PVRL2 в PD-L1-отрицательных опухолях наталкивает на предположение о том, что нацеливание на этот путь может иметь потенциальную пользу у пациентов, которые не отвечают на терапию ингибиторами PD-1.

CHA.7.518.1.H4 (S241P) представляет собой высокоаффинное гуманизированное моноклональное антитело к PVRIG, которое нарушает взаимодействие PVRIG с PVRL2.

С целью изучения функциональных последствий антагонизма взаимодействий PVRIG-PVRL2 человека, авторы сгенерировали высокоаффинное антагонистическое антитело анти-PVRIG CHA.7.518.1.H4 (S241P), которое блокирует взаимодействие PVRIG с PVRL2. Это антитело селективно связывало клетки HEK293, эктопически экспрессирующие PVRIG человека или PVRIG яванского макака, а также связывало клетки Jurkat, которые эндогенно экспрессируют PVRIG с субнаномолярной аффинностью (Фиг. 30A). В биохимических анализах, CHA.7.518.1.H4 (S241P) блокировало взаимодействие PVRIG Fc с PVRL2$^+$ HEK293 клетками (Фиг. 30B), а также блокировало связывание PVRL2 Fc с PVRIG$^+$ HEK293 клетками (Фиг. 30C). Применяя это антитело, авторы наблюдали функциональный эффект антагонистического антитела анти-PVRIG в нескольких анализах T-клеток. Искусственные антигенпрезентирующие клетки (aAPC), эктопически экспрессирующие антитело анти-CD3 на клеточной поверхности и PVRL2 человека, генерировали и совместно культивировали с первичными CD4 T-клетками человека, в присутствии либо анти-PVRIG (CHA.7.518.1.H4(S241P)), либо изотипического контроля. Экспрессия PVRIG индуцировалась на пролиферирующих CD4 T-клетках при совместном культивировании с CHO анти-CD3 aAPC (Фиг. 38A). Антагонизм PVRIG с

CHA.7.518.1.H4 (S241P) усиливал пролиферацию CD4 Т-клеток от множества доноров (Фиг. 30D). Авторы также проанализировали эффект анти-PVRIG на двух линиях gp100-реактивных CD8 Т-клеток человека, которые были получены из меланомных опухолей. Эти линии Т-клеток по отдельности совместно культивировали с ААР, экспрессирующими HLA-A2 и PVRL2 (Фиг. 38B), в присутствии изотипического контроля IgG или антител анти-PVRIG. Как отмечено в обеих линиях, антитело анти-PVRIG увеличивалр продукцию IFN-γ и TNF-α на ~ 20-50%. При оценке ответа на дозу, антитело CHA.7.518.1.H4 (S241P) демонстрировало однозначные наномолярные значения EC50 во множестве анализов (Фиг. 38C, D). Эти данные в совокупности демонстрируют, что антагонизм взаимодействий PVRIG-PVRL2 с CHA.7.518.1.H4 (S241P) приводил к повышенной активации Т-клеток.

CHA.7.518.1.H4 (S241P) в комбинации с ингибиторами TIGIT или PD-1 приводят к синергетическому усилению функции Т-клеток.

Комбинированная блокада PVRIG и TIGIT синергически повышает функцию CD4 Т-клеток в анализе совместного культивирования Т-клеток и дендритных клеток(15), что указывает на роль этого пути в регуляции взаимодействий «Т-клетка - APC». Об эффектах блокады PVRIG и TIGIT на CD8 Т-клетках в условиях совместного культивирования опухолевых клеток не сообщалось. Поскольку профилирование экспрессии клеток опухоли, полученной авторами, продемонстрировало экспрессию PVRL2 на $CD45^-$ иммунных клетках, авторы дополнительно исследовали эффект нацеливания этого пути в совместных культурах «Т-клетка - опухолевая клетка» с помощью двух систем анализа Т-клеток. Сначала авторы провели совместное культивирование 2 линий CD8 Т-клеток, gp100 специфичных к опухолевому антигену, с линией клеток меланомы, MEL624, в присутствии антител анти-PVRIG, анти-TIGIT или изотипического контроля, по отдельности или в комбинации. Клетки MEL624 экспрессировали как PVR, так и PVLR2, а TIL-209 и TIL-463 экспрессировали PVRIG, TIGIT и PD-1 (Фиг. 30F). На TIL-209, авторы наблюдали, что анти-PVRIG или анти-TIGIT по отдельности не повышали продукцию IFN-γ, в тоже время комбинация анти-PVRIG и анти-TIGIT синергетически повышала продукцию IFN-γ (Фиг. 30G). На TIL-463, авторы наблюдали, что анти-PVRIG или анти-TIGIT незначительно повышали продукцию IFN-γ, в тоже время комбинация анти-PVRIG и анти-TIGIT аддитивно повышала продукцию IFN-γ (Фиг. 30G). В дополнительной системе анализа авторы применяли CMVpp65-реактивные CD8 Т-клетки в качестве модельной системы для изучения ответов Т-клеток человека. $HLA\text{-}A2^+$ CMVpp65 CD8 T -клетки размножали в присутствии CMVpp65 (495-503), при этом экспрессия PVRIG, TIGIT и PD-1 наблюдалась в День 10 (Фиг. 30F). PVRIG экспрессировался на CMVpp65-специфичных CD8 Т-клетках с уровнем, аналогичным тому, который наблюдался в образцах рака человека (Фиг. 27). В качестве клеток-мишеней авторы идентифицировали линии раковых клеток PD-L1^{выс} (Panc05.04) и PD-L1^{низк} (Colo205) HLA-A2^{+}, обе из которых экспрессировали одинаковые количества PVR и PVRL2 (Фиг. 30F). Затем авторы осуществили совместное культивирование CMVpp65-реактивных Т-клеток с линиями опухолевых клеток HLA-A2^{+}, вводя пептид pp65 (495-503), в присутствии блокирующих антител к PVRIG, TIGIT и/или PD-1. Авторы наблюдали, что анти-PVRIG Ab повышало продукцию IFN-γ на ~ 50% в совместной культуре с клетками Panc05.04 и минимально повышало продукцию IFN-γ в совместной культуре с Colo205 (Фиг. 30H). Комбинация анти-TIGIT с анти-PVRIG Ab синергетически повышала продукцию IFN-γ на обеих линиях клеток-мишеней, что приводило к большему повышению уровня IFN-γ по сравнению с применением антитела к PD-1 отдельно (Фиг. 30H). Комбинация анти-PVRIG и анти-PD-1 также приводила к синергетическому повышению продукции IFN-γ по сравнению с антителом, применяемым отдельно (Фиг. 30I). В своей совокупности, эти данные наталкивают на предположение о мощной синергии при комбинированной блокаде PVRIG и TIGIT или PVRIG и PD1 для усиления активации CD8 Т-клеток человека при взаимодействии с опухолевыми клетками.

Дефицит PVRIG приводил к увеличению пролиферации Т-клеток и снижению темпа роста опухоли

Несмотря на то, что сообщалось о последовательности для PVRIG мыши и его взаимодействии с PVRL2 мыши, профиль экспрессии и иммуномодулирующая активность PVRIG мыши изучены недостаточно. Сначала авторы проанализировали экспрессию и транскрипт mPVRIG РНК в NK-, NKT- и Т-клетках (Фиг. 31A). Активированные CD8 Т-клетки мыши имели повышенные уровни транскриптов PVRIG с замедленной кинетикой индукции по сравнению с TIGIT (Фиг. 31B). Авторы подтвердили, что этот рекомбинантный mPVRIG, связанный с белком mPVRL2 с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и ИФА, выполнялся в нескольких ориентациях анализа (Фиг. 39A-D). Авторы также наблюдали взаимодействие между mPVRIG и mPVR, хотя аффинность была примерно в 10 раз меньше, чем взаимодействие с mPVRL2 (Фиг. 39E). Для того, чтобы определить, PVR или PVRL2 является доминирующим лигандом для mPVRIG, авторы протестировали связывание PVRIG Fc мыши с клетками B16F10, которые экспрессируют PVR и PVRL2 (данные не продемонстрированы). PVRIG Fc продемонстрировал дозозависимое связывание с клетками B16F10, которое полностью аннулировалось после нокдауна PVRL2 siRNA в клетках B16F10 (Фиг. 39F). Для сравнения, связывание слитого белка PVRIG Fc было незначительным, но устойчиво уменьшалось после нокдауна PVR (Фиг. 39E), что указывает на очень слабое взаимодействие между mPVRIG и mPVR. В своей совокупности, эти результаты демонстрируют, что у мышей PVRL2 является основным лигандом для PVRIG, как это имеет место у человека.

Чтобы определить роль PVRIG в иммунных реакциях, авторы сгенерировали мышей с дефицитом PVRIG ($^{-/-}$) (Фиг. 40). Мыши PVRIG$^{-/-}$ родились с ожидаемым менделевским отношением, не демонстрировали явного фенотипа до 10-месячного возраста и в 8-недельном возрасте имели сходную насыщенность лейкоцитарными клетками (периферическая и лимфоидная ткань) по сравнению с мышами дикого типа (Фиг. 41). CD8 T-клетки дикого типа (WT) и NK-клетки экспрессируют PVRIG, а на клетках PVRIG$^{-/-}$ экспрессию PVRIG не обнаруживали (Фиг. 31C). Чтобы исследовать роль PVRIG в регуляции ответов T-клеток мыши, авторы исследовали пролиферацию WT и PVRIG$^{-/-}$ T-клеток в двух аналитических системах. WT или PVRIG$^{-/-}$ T-клетки активировали иммобилизованным анти-CD3 в присутствии растворимого PVRL2 Fc или контрольного белка Fc. Растворимый PVRL2 Fc значимо ингибировал пролиферацию WT CD4^{+}T-клеток, в отличие от пролиферации PVRIG$^{-/-}$ CD4^{+} T-клеток (Фиг. 31D), что наталкивает на предположение о том, что PVRIG$^{-/-}$ клеткам не хватает ингибирующего сигнала. Для того, чтобы оценить роль PVRIG мыши во взаимодействии CD8^{+} T - клеток с опухолевыми клетками, из мышей PVRIG$^{-/}$ генерировали pmel TCR-трансгенных мышей, которые экспрессируют трансгенный TCR, специфичный для gp100$_{25-33}$ (28). Активированные PVRIG$^{-/-}$ - или Pmel CD8+ T - клетки культивировали совместно с меланомными опухолевыми клетками B16-Db/gp100, которые эндогенно экспрессируют PVRL2 (данные не продемонстрированы) и оценивали активацию и эффекторную функцию. PVRIG$^{-/-}$ pmel CD8^{+} T -клетки продемонстрировали повышенную дегрануляцию и продукцию эффекторных цитокинов (IFN-γ и TNF-α) по сравнению с клетками WT (Фиг. 31E). Эти данные указывают на то, что PVRIG мыши ингибирует активацию и эффекторную функцию опухолеспецифических T-клеток при совместном культивировании с опухолевыми клетками-мишенями PVRL2^{+} .

Затем авторы изучили влияние дефицита PVRIG на рост опухоли в сингенной модели MC38. PVRIG$^{-/-}$ -мыши демонстрировали достоверно более низкий темп роста опухоли по сравнению с мышами WT (Фиг. 32A-B). Кроме того, PVRIG$^{-/-}$ -мыши демонстрировали дополнительные противоопухолевые ответы после блокады PD-L1, начиная со дня 14, что отражалось в значимом ингибировании (p = 0,052) роста опухоли по сравнению с WT- или PVRIG$^{-/-}$ - мышами, получавшими анти-PD-L1, которым вводили изотипический контроль (Фиг. 32C, D). Сопоставимо со снижением темпа роста опухоли, у PVRIG$^{-/-}$ -мышей, получавших анти-PD-L1, было выявлено значимое увеличение количества IFN-γ^+TNF-α^+ эффекторных CD8 T-клеток при стимуляции ex vivo по сравнению с мышами дикого типа, получавшими анти-PD-L1, а также мышами PVRIG$^{-/-}$, которым вводили изотипический контроль (Фиг. 32E). Кроме того, PVRIG$^{-/-}$ -мыши, получавшие анти-PD-L1, также имели повышенное количество эффекторных цитокин-продуцирующих CD8$^+$ -лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL), по сравнению с мышами дикого типа, получавшими анти-PD-L1, а также PVRIG$^{-/-}$ -мышами, получавшими изотипический контроль (Фиг. 32F). Транскриптомное профилирование CD45$^+$ иммунных клеток из опухолей, собранных в середине эксперимента (день 18; мыши получили 2 дозы анти-PD-L1 или изотипический контроль), продемонстрировало, что генные сигнатуры для количеств TIL и цитотоксических TIL значимо усиливались у PVRIG-дефицитных мышей, получавших анти-PD-L1, относительно их эквивалентов дикого типа (Фиг. 32G-H). Значимые изменения в генах, опосредованных T-клетками (GRZB, IFN-γ), наблюдались в группе PVRIG$^{-/-}$ + анти-PD-L1 по сравнению с другими группами (дополнительная фигура 42). В своей совокупности, эти данные демонстрируют, что дефицит PVRIG, особенно в комбинации с блокадой PD-L1, приводит к повышению активации T-клеток и снижению темпов роста опухоли in vivo.

Антитело анти-mPVRIG ингибировало рост опухоли в комбинации с антителом PD-1 или дефицитом TIGIT

После демонстрации того, что генетический дефицит PVRIG приводил к снижению темпов роста опухоли, авторы в последствии осуществили попытку продемонстрировать, что опосредованное антителами ингибирование взаимодействия PVRIG-PVRL2 может повысить противоопухолевый иммунитет, в частности, в комбинации с ингибиторами PD1 или TIGIT, как было продемонстрировано согласно данным от человека in vitro. Чтобы оценить это, авторы сгенерировали антагонистическое антитело анти-mPVRIG с высокой аффинностью. Показатели аффинности анти-mPVRIG mAb, определенные с помощью FACS, продемонстрировали субнаномолярное значение Kd (0,33 нМ на HEK293 mPVRIG, 0,39 нМ на клетках D10.G4.1), аналогично антитилу CHA.7.518.1.H4 (S241P) (Фиг. 39F-G). Специфичность этого антитела была дополнительно подтверждена, поскольку связывания с клетками D10.G4.1 преимущественно отмечалось после нокдауна mPVRIG (Фиг. 39H). Антитело анти-mPVRIG тестировали на нарушение взаимодействия mPVRIG-mPVRL2 по ингибированию связывания mPVRIG Fc с B16F10 и связывания mPVRL2 Fc с mPVRIG-сверхэкспрессирующими клетками HEK293 (Фиг. 33A). Полное блокирование взаимодействия PVRIG-PVRL2 антителом анти-mPVRIG наблюдалось в обоих форматах анализа (Фиг. 33A, Фиг. 39I), демонстрируя антагонистическое антитело анти-mPVRIG. Далее, авторы протестировали эффективность блокады mPVRIG in vivo в подкожной модели сингенной опухоли толстой кишки CT26. Экспрессия PVRIG была повышенной на NK- и T-клетках в микроокружении опухоли по сравнению с соответствующими подгруппами селезеночных или дренирующих лимфатических узлов (фигура 33B). Лечение мышей с опухолями с помощью монотерапии mAb, блокирующим mPVRIG, не приводило к снижению темпа роста опухоли (данные не продемонстрированы). Тем не менее, комбинация анти-PVRIG и анти-PD-L1 mAb эффективно задерживала рост опухоли CT26 (Фиг. 33C) и значимо увеличивала выживаемость пролеченных мышей с частотой полного ответа на терапию - 40 % (Фиг. 33D). В соответствии с полученными авторами данными анализа T-клеток человека, эти данные демонстрируют, что комбинация ингибиторов PD-1 и PVRIG может снизить темп роста опухоли.

Авторы также проанализировали эффект абляции сигналов PVRIG и TIGIT в регуляции противоопухолевых ответов. Для этих исследований авторы проанализировали эффективность антитела анти-mPVRIG у мышей WT или TIGIT$^{-/-}$, которым инокулировали клетки меланомы B16F10/Db-hmgp100. Введение мышам WT с опухолью антитела mAb, блокирующего mPVRIG, имело незначительный эффект по сравнению с применением изотипического контроля (17% TGI в день 11 и 8% TGI на момент оценки основных определеяемых параметров в исследовании, день 18). Влияние делеции TIGIT на рост опухоли также было незначительным по сравнению с контрольной группой WT (17% TGI в день 11 и 13% TGI на момент оценки основных определеяемых параметров в исследовании). Однако, когда делеция TIGIT сочеталась с применением анти-PVRIG mAb, наблюдалось значимое ингибирование роста опухоли (63% в день 11 и 49% TGI на момент оценки основных определеяемых параметров в исследовании (Фиг. 33E, F). В соответствии с ингибированием роста опухоли, мыши TIGIT$^{-/-}$, получавшие анти-PVRIG mAb 407, демонстрировали повышенную выживаемость по сравнению с контрольной группой WT, однако статистическая значимость не была достигнута в этой модели агрессивной быстро растущей опухоли (данные не продемонстрированы). В своей совокупности, эти данные демонстрируют синергетическую активность ингибиторов PVRIG с ингибиторами PD1 или TIGIT и соответствуют полученным авторами функциональным данным человека, предоставляя обоснование для клинических исследований CHA.7.518.1.H4 (S241P) с ингибиторами PD1 или TIGIT.

Обсуждение

Несмотря на то, что антитела, нацеленные на контрольные точки иммунных Т-клеток, такие как CTLA4 и PD-1, повышают выживаемость пациентов с раком, большинство пациентов с раком все еще не получают от таких препаратов клинической пользы. Одной из возможных причин этого является наличие дополнительных регуляторов Т-клеток, которые ингибируют противоопухолевый иммунитет Т-клеток. В этом примере авторы выясняли роль PVRIG в регуляции эффекторных функций Т-клеток и продемонстрировали, что антагонизм PVRIG повышает противоопухолевые ответы Т-клеток и снижает темпы роста опухолей.

PVRIG - это новый представитель семейства нектинов и нектиноподобных агентов, относящих его к ряду известных иммунорегуляторных рецепторов в этом семействе. Понимание взаимодействия рецепторов в этом семействе имеет решающее значение для понимания ценности и механизма действия PVRIG. Из этих рецепторов, DNAM, TIGIT и CD96 наиболее тесно связаны с PVRIG с точки зрения совместного взаимодействия с одними и теми же лигандами, PVR и PVRL2. DNAM связывается как с PVR, так и с PVRL2 и доставляет костимулирующий сигнал лимфоцитам. Сообщается, что TIGIT связывается с PVR и слабо связывается с PVRL2. Авторы не смогли обнаружить взаимодействие между TIGIT и PVRL2 с помощью ИФА или SPR (данные не продемонстрированы), что свидетельствует о том, что PVR является доминирующим лигандом для TIGIT. С помощью аналогичных методов, авторами самостоятельно и согласно недавнему отчету, было обнаружено взаимодействие с высокой аффинностью между PVRL2 и PVRIG, что наталкивает на предположение о том, что PVRIG является доминирующим ингибиторным рецептором для PVRL2. Эти данные позволяют предположить, что TIGIT и PVRIG содержат двойные сигнальные узлы на этой оси и что блокирование обоих белков необходимо для максимального повышения активации Т-клеток в этом семействе. Помимо взаимодействия с различными лигандами, авторы наблюдали, что PVRIG обладает самым высоким уровнем экспрессии на эффекторных Т-клетках или Т-клетках памяти, аналогично PD-1, тогда как TIGIT имеет самую высокую экспрессию на регуляторных Т-клетках. Кроме того, авторы наблюдали, что PVRIG проявлял позднюю индукцию после активации Т-клеток по сравнению с TIGIT. Эти данные позволяют предположить о том, что PVRIG играет уникальную роль в этом семействе, взаимодействуя с высокой аффинностью с PVRL2 и обладая дифференцированной экспрессией в клетках памяти и профилем поздней индукции для TIGIT.

В этом примере авторы также сообщают о новой роли PVRIG в регуляции противоопухолевых Т-клеточных ответов с использованием мышей с дефицитом PVRIG и антагонистических антител анти-PVRIG. Авторы демонстрируют, что PVRIG мыши экспрессировался на Т-клетках и NK-клетках, индуцируемых при активации лимфоцитов, и имел самый высокий уровень экспрессии в TME по сравнению с периферическими тканями. Кроме того, авторы демонстрируют, что дефицит PVRIG приводит к повышению функции Т-клеток in vitro и снижению темпов роста опухоли in vivo. Антагонистическое антитело к PVRIG снижало темпы роста опухоли в комбинации с анти-PD-L1 или генетическим дефицитом TIGIT, демонстрируя неотемлимую роль PVRIG в регуляции Т-клеточных ответов. Эти новые данные обеспечивают подтверждение концепции с применением доклинических моделей опухолей in vivo, в которых нацеливание на PVRIG в комбинации с антагонизмом PD1 или TIGIT является потенциальным новым способом лечения рака.

В этом примере авторы сообщают о высокоаффинном антителе против PVRIG человека, нарушающем взаимодействие PVRIG и PVRL2, которое авторы осуществляли для тестирования в клинических исследованиях. Чтобы определить потенциальные признаки рака, которые могли бы повлиять на отбор пациентов в клинических исследованиях, авторы проанализировали профиль экспрессии этой оси при раковых опухолях человека с помощью FACS и ИГХ. Для PVRIG, авторы наблюдали, что средний уровень экспрессии PVRIG на CD4 и CD8 Т-клетках, определенный с помощью FACS, был наиболее высоким при раке эндометрия, легкого, почки и яичника, хотя это различие не достигало статистической разницы с другими типами рака, что определяли посредством ANOVA с помощью критерия множественного сравнения Тьюки с рассматриваемым количеством образцов. Поскольку PVRIG индуцируется при активации Т-клеток и учитывая, что большинство инфильтрирующих опухоль Т-клеток являются коммитированными антигеном, очевидно, как и следовало ожидать, медиана экспрессии PVRIG была одинаковой в образцах опухоли и типах рака. Авторы наблюдали, что экспрессия PVRIG коррелировала с экспрессией PD-1 и TIGIT, наталкивая на предположение о том, что взаимодействие этих 3 ингибирующих рецепторов будет важным для регуляции противоопухолевого ответа. В этом сообщении авторы наблюдали более высокоге синергетическое повышение функции Т-клеток при комбинации антител к PVRIG с антителами к TIGIT в совместной культуре опухолевых CD8 Т-клеток, по сравнению с комбинацией PD-1 с ингибиторами PVRIG или TIGIT. Эти данные, наряду с предыдущим исследованием, демонстрирующим роль PVRIG и TIGIT в регуляции взаимодействий «DC - Т-клетка», показывают, что этот путь может участвовать в регуляции взаимодействий «Т-клетка - APC» и «Т-клетка - опухолевая клетка», и предоставляют множество механизмов, с помощью которых нацеливание на PVRIG может повысить противоопухолевый иммунный ответ.

Поскольку экспрессия PD-L1 коррелировала с клиническим ответом на ингибиторы PD-1, авторы также проанализировали экспрессию PVRL2 в опухолях с помощью FACS и ИГХ, чтобы оценить, характеризуются ли определенные типы рака более высоким уролвнем экспрессии. Оценивая клетки из рассеченной опухоли, авторы обнаружили, что средний уровень экспрессии PVRL2 на макрофагах из образцов опухолей эндометрия, головы и шеи, почки, легкого и яичника был выше по сравнению с другими типами опухолей. Средний уровень экспрессии PVRL2 на CD45 $^{-}$ неиммунных клетках был выше при раке молочной железы, колоректальной области, эндометрия, легкого, яичника и предстательной железы по сравнению с другими видами рака. На основании экспрессии PVRIG и PVRL2 авторы определили, что раковые опухоли эндометрия, головы и шеи, легкого, почки и яичника чаще характеризуются высокой экспрессией PVRIG и PVRL2, и что это потенциальные типы раковых опухолей, которые могут отвечать на терапию ингибиторами этого пути.

Авторы наблюдали, что экспрессия PVRL2 может модулироваться на антигенпродуцирующих клетках in vitro посредством медиаторов воспаления, тогда как экспрессия PVRL2 на раковых клетках не изменялась. Эти данные позволяют предположить, что экспрессия PVRL2 на антигенпрезентирующих клетках может регулироваться посредством воспаления и может быть индикатором воспаленной опухоли. Действительно, авторы наблюдали, что все PD-L1+ опухоли также экспрессируют PVRL2, как на опухолевых клетках, так и в иммунном компартменте. Экспрессия PVRL2 на миелоидных клетках может помочь спрогнозировать ответы на терапию ингибиторами PVRIG в комбинации с PD-1 или TIGIT для дополнительного усиления противоопухолевого эффекта. Представляет интерес тот факт, что часть PD-L1-отрицательных опухолей также экспрессирует PVRL2, главным образом, на опухолевых клетках, а не на иммунных клетках. Сообщается, что экспрессия PVR и PVRL2 на эпителиальных клетках индуцируется в онкогенезе посредством xyz, а также в ответ на стресс и повреждение ДНК. Эти данные согласуются с выводами авторов in vitro, что регуляция экспрессии PVRL2 на опухолевых клетках не зависит от IFN-γ. Поскольку PD-L1 индуцируется в условиях адаптивной устойчивости в ответ на IFN-γ и является ассоциированным с воспалительным ответом, наличие экспрессии PVRL2 в отсутствие PD-L1 наталкивает на предположение, что экспрессия PVRL2 является более распространенной, чем PD-L1, и что PVRL2 экспрессируется в невоспаленных опухолях. Исходя из вышеизложенного, возможно, что присутствие PVR и PVRL2 способствуют подавлению иммунных ответов независимо от PD-L1, и что ингибиторы PVRIG и TIGIT могут иметь особое значение для пациентов, которые являются PD-L1-отрицательными или не ответчиками/прогрессорами на терапию ингибиторами PD-1.

Таким образом, в этом сообщении представлено несколько новых идей о биологии PVRIG, включая характеристику экспрессии этой оси в раковых опухолях человека, с демонстрицией значимой роли PVRIG/TIGIT в регуляции взаимодействия CD8 с опухолевой клеткой, и показано, что антагонизм PVRIG в комбинации с ингибированием PD-1 или дефицитом TIGIT приводят к синергетическому снижению темпов роста опухоли. Эти данные расширяют существующее понимание биологии PVRIG и дают обоснование для клинических исследований CHA.7.518.1.H4 (S241P), высокоаффинного антитела анти-PVRIG, у пациентов с раком.

Литература

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell **2000**;100(1):57-70.

2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell **2011**;144(5):646-74 doi 10.1016/j.cell.2011.02.013.

3. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, *et al.* Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. J Pathol **2014**;232(2):199-209 doi 10.1002/path.4287.

4. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. Immunity **2013**;39(1):74-88 doi 10.1016/j.immuni.2013.06.014.

5. Danilova L, Wang H, Sunshine J, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Xu H, *et al.* Association of PD-1/PD-L axis expression with cytolytic activity, mutational load, and prognosis in melanoma and other solid tumors. Proc Natl Acad Sci U S A **2016**;113(48):E7769-E77 doi 10.1073/pnas.1607836113.

6. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nat Rev Cancer **2016**;16(5):275-87 doi 10.1038/nrc.2016.36.

7. Zarour HM. Reversing T-cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. Clin Cancer Res **2016**;22(8):1856-64 doi 10.1158/1078-0432.CCR-15-1849.

8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer **2012**;12(4):252-64 doi 10.1038/nrc3239.

9. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell **2015**;161(2):205-14 doi

10.1016/j.cell.2015.03.030.

10. Cha E, Klinger M, Hou Y, Cummings C, Ribas A, Faham M, *et al.* Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients. Sci Transl Med **2014**;6(238):238ra70 doi 10.1126/scitranslmed.3008211.

11. Robert L, Tsoi J, Wang X, Emerson R, Homet B, Chodon T, *et al.* CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire. Clin Cancer Res **2014**;20(9):2424-32 doi 10.1158/1078-0432.CCR-13-2648.

12. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature **2014**;515(7528):568-71 doi 10.1038/nature13954.

13. Chan CJ, Andrews DM, Smyth MJ. Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer. Curr Opin Immunol **2012**;24(2):246-51 doi 10.1016/j.coi.2012.01.009.

14. Martinet L, Smyth MJ. Balancing natural killer cell activation through paired receptors. Nat Rev Immunol **2015**;15(4):243-54 doi 10.1038/nri3799.

15. Zhu Y, Paniccia A, Schulick AC, Chen W, Koenig MR, Byers JT, *et al.* Identification of CD112R as a novel checkpoint for human T cells. J Exp Med **2016**;213(2):167-76 doi 10.1084/jem.20150785.

16. Bottino C, Castriconi R, Pende D, Rivera P, Nanni M, Carnemolla B, *et al.* Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. J Exp Med **2003**;198(4):557-67 doi 10.1084/jem.20030788.

17. Yu X, Harden K, Gonzalez LC, Francesco M, Chiang E, Irving B, *et al.* The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. Nat Immunol **2009**;10(1):48-57 doi 10.1038/ni.1674.

18. Stanietsky N, Simic H, Arapovic J, Toporik A, Levy O, Novik A, *et al.* The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci U S A **2009**;106(42):17858-63 doi 10.1073/pnas.0903474106.

19. Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, Yu X, Huseni M, Yang Y, *et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. Cancer Cell **2014**;26(6):923-37 doi 10.1016/j.ccell.2014.10.018.

20. Zhang B, Zhao W, Li H, Chen Y, Tian H, Li L, *et al.* Immunoreceptor TIGIT inhibits the cytotoxicity of human cytokine-induced killer cells by interacting with CD155. Cancer Immunol Immunother **2016**;65(3):305-14 doi 10.1007/s00262-016-1799-4.

21. Chan CJ, Martinet L, Gilfillan S, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Chow MT, Town

L, *et al.* The receptors CD96 and CD226 oppose each other in the regulation of natural killer cell functions. Nat Immunol **2014**;15(5):431-8 doi 10.1038/ni.2850.

22. Fuchs A, Cella M, Giurisato E, Shaw AS, Colonna M. Cutting edge: CD96 (tactile) promotes NK cell-target cell adhesion by interacting with the poliovirus receptor (CD155). J Immunol **2004**;172(7):3994-8.

23. Machlenkin A, Uzana R, Frankenburg S, Eisenberg G, Eisenbach L, Pitcovski J, *et al.* Capture of tumor cell membranes by trogocytosis facilitates detection and isolation of tumor-specific functional CTLs. Cancer Res **2008**;68(6):2006-13 doi 10.1158/0008-5472.CAN-07-3119.

24. Ohtani H, Nakajima T, Akari H, Ishida T, Kimura A. Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates. Immunogenetics **2011**; 63 (7): 417-28 doi 10.1007/s00251-011-0519-7.

25. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, *et al.* Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. Sci Transl Med **2012**;4(127):127ra37 doi 10.1126/scitranslmed.3003689.

26. Cerboni C, Fionda C, Soriani A, Zingoni A, Doria M, Cippitelli M, *et al.* The DNA Damage Response: A Common Pathway in the Regulation of NKG2D and DNAM-1 Ligand Expression in Normal, Infected, and Cancer Cells. Front Immunol **2014**;4:508 doi 10.3389/fimmu.2013.00508.

27. de Andrade LF, Smyth MJ, Martinet L. DNAM-1 control of natural killer cells functions through nectin and nectin-like proteins. Immunol Cell Biol **2014**;92(3):237-44 doi 10.1038/icb.2013.95.

28. Overwijk WW, Tsung A, Irvine KR, Parkhurst MR, Goletz TJ, Tsung K, *et al.* gp100/pmel 17 is a murine tumor rejection antigen: induction of "self"-reactive, tumoricidal T cells using high-affinity, altered peptide ligand. J Exp Med **1998**;188(2):277-86.

ПРИМЕР 6: АНАЛИЗ УНИЧТОЖЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Влияние антитела против TIGIT человека и CHA.7.518.1.H4 (S241P) на гибель опухолевых клеток, либо отдельно, либо в комбинации, оценивали с помощью анализа совместного культивирования in vitro с CMV-специфическим $CD8^{+}$ T-клетками человека. Линии клеток-мишеней HLA-$A2^{+}$ использованные в анализе, представляли собой линию клеток меланомы, Mel624, которая стабильно экспрессирует PVR и PVRL2 человека, и линию клеток аденокарциномы поджелудочной железы, Panc05.04, которая экспрессирует эндогенные уровни PVR и PVRL2 человека. Обе линии опухолевых клеток стабильно трансдуцировали репортерным геном люциферазы посредством лентивирусной трансдукции (System Biosciences). В клетки Mel624 и Panc05.04 вводили пептид CMV pp65 в концентрации 0,0033 мкг/мл или 0,01 мкг/мл при 37°C в течение 1 часа соответственно. Затем клетки промывали и высевали на планшеты в концентрации 20000 клеток/лунку. Эталонное антитело против TIGIT человека и CHA.7.518.1.H4 (S241P) добавляли в культуру в комбинации, или с антителом изотипического контроля hIgG4 в концентрации 10 мкг/мл. CMV-специфичные $CD8^+$ Т-клетки человека от трех разных доноров, указанных как Донор 4, Донор 72 и Донор 234, добавляли в концентрации 100000 клеток/лунку. Совместные культуры инкубировали при 37°C в течение 16 часов. После инкубации планшеты извлекали из инкубатора и оставляли уравновешиваться до комнатной температуры в течение 30 минут. В каждую лунку добавляли субстрат люциферазы Bio-Glo (Promega) и смесь уравновешивали в течение 10 минут при комнатной температуре в защищенном от света месте. Люминесцентные или относительные световые единицы (RLU) определяли количественно на мультимаркерном ридере EnVision (Perkin Elmer) со сверхчувствительным люминесцентным детектором. Процент специфического уничтожения рассчитывали как [(RLU для терапевтического антитела – RLU только для среды)/RLU только для среды] x 100.

Результаты

На Фиг. 43A и B продемонстрирован эффект антитела анти-TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) на уничтожение клеток Mel624 и Panc05.04, соответственно. При добавлении к одной только совместной культуре, как антитело анти-TIGIT, так и CHA.7.518.1.H4 (S241P) индуцировали значимое уничтожение Т-клеток опухолевых клеточных линий по сравнению с антителом изотипического контроля. Для антитела анти-TIGIT процент специфического уничтожения варьировался от 19 до 41% для клеток Mel624, и от 3 до 44% для клеток Panc05.04 у 3 различных протестированных CMV-реактивных доноров. Для CHA.7.518.1.H4 (S241P) процент специфического уничтожения варьировался от 16 до 20% для клеток Mel624, и от 0,21 до 29% для клеток Panc05.04. В некоторых случаях аддитивный эффект на уничтожение опухолевых клеток наблюдался при комбинированном воздействии антителом анти- TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) .

Для того, чтобы определить, был ли эффект антитела анти-TIGIT и CHA.7.518.1.H4 (S241P) на уничтожение опухолевых клеток дозозависимым, проводили анализ с серией 10-точечных, 2-кратных разведений для каждого антитела, начиная с 0,5 мкг/мл для антител анти-TIGIT и 10 мкг/мл для CHA.7.518.1.H4(S241P) (Фиг. 44). Уничтожение Mel624 уменьшалось дозозависимым образом, когда либо антитело анти-TIGIT, BM26, либо CPA.9.086, комбинировали с CHA.7.518.1.H4(S241P). Более сильное уничтожение наблюдалось при применениии комбинации CPA.9.086 и CHA.7.518.1.H4(S241P), со значением EC_{50}, составляющем 0,40 ± 0,49 нМ, по сравнению с комбинацией BM26 и CHA.7.518.1.H4 (S241P), со значением EC_{50}, составляющем 2,6 ± 1,7 нМ.

ПРИМЕР 7: БИОФИЗИЧЕСКОЕ ИЗМЕРЕНИЕ KD

Эксперименты по равновесию KinExA проводили с помощью прибора KinExA 3200 (Sapidyne Instruments, Бойсе, штат Айдахо, США) при 22°C. Рекомбинантный His-меченый TIGIT человека получали от Sino Biologicals (Пекин, Китай) и восстановливали в 1 X PBS. Все образцы антигенов и антител для анализов KinExA готовили в дегазированном буфере PBST (PBS с 0,05% твин-20) с 100 мкг/мл фильтрованного BSA и 0,02% азидом натрия. В качестве вторичного детектирующего антитела применяли козье антитело против IgG человека, меченное Alexa Flour 647 (H+L) (Jackson ImmunoResearch Laboratories), разведенное в 400-700 раз в буфере PBST (с BSA и азидом), как описано выше, из 0,5 мг/мл маточного раствора в 1 X PBS, pH 7,4. Для каждого эксперимента KinExA, ~ 20 мкг TIGIT человека разводили в 1 мл 50 мМ карбоната натрия, pH 9,2, который добавляли непосредственно к 50 мг гранул азлактона (Ultralink Support, Thermo Scientific, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и встряхивали в течение ночи при 4°C. После встряхивания, гранулы промывали один раз 1 M буфером Трис, pH 8,5, содержащим 10 мг/мл BSA, и встряхивали в течение одного часа при комнатной температуре в том же буфере. Связанные гранулы добавляли в резервуар для гранул в приборе KinExA и разбавляли до ~ 30 мл 1 X HBS-N (0,01 M Hepes, 0,15 M NaCl, GE Healthcare), содержащим 0,02% азида натрия, который также являлся рабочим буфером для прибора KinExA. Все связанные с антигеном гарнулы применяли сразу после приготовления.

Для двух повторных измерений K_D для CPA.9.086 (Таблица 1), 14 концентраций TIGIT в диапазоне от 957 аМ до 212 пМ уравновешивали при комнатной температуре в течение ~ 72 часов с 2,5 пМ сайтов связывания CPA.9.086 и 1,8 пМ сайтов связывания CPA.9.086. Для CPA.9.083, 14 концентраций TIGIT в диапазоне от 478 аМ до 196 пМ уравновешивали в течение ~ 72 часов с 1,8 пМ сайтов связывания CPA.9.083. Для двойных измерений эталонного антитела, BM26 hIgG4, 14 концентраций TIGIT в диапазоне от 9,6 fM до 3,53 нМ уравновешивали в течение ~ 72 часов с помощью 20 пМ сайтов связывания BM26 и 8,0 пМ сайтов связывания BM26. Для CHA.9.547.13, 14 концентраций TIGIT в диапазоне от 10,5 fM до 2,2 нМ уравновешивали в течение ~ 72 часов с помощью 8 пМ сайтов связывания mAb CHA.9.547.13. Объем, протекающий через упаковку гранул для каждого уравновешенного образца для всех экспериментов, составлял от 4 мл до 11 мл при скорости потока 0,25 мл/мин. Данные подгоняли к модели связывания «стандартное равновесие» в соотношении 1:1 с помощью программного обеспечения KinExA Pro (версия 4.2.10; Sapidyne Instruments) для оценки KD и получения 95% доверительного интервала (ДИ) подгонки кривой.

Результаты

Как CPA.9.083, так и CPA.9.086 связывались с TIGIT человека с фемтомолярной аффинностью связывания, тогда как CHA.9.547.13 и BM26 связывались с с пикомолярной аффинностью связывания. Таким образом, CPA.9.083 и CPA.9.086 связываются с TIGIT человека с наибольшей аффинностью из четырех различных протестированных антител.

Таблица 1: измерения K_D для антител hIgG4 против TIGIT человека, определенные с помощью KinExA

Антитело	K_D ± 95% ДИ (n = 1)	K_D ± 95% ДИ (n = 2)
CHA.9.547.13	18,8 ± 5,8 пМ	Не определено
CPA.9.083	694 ± 277 fM	Не определено
CPA.9.086	553 ± 230 fM	665 ± 378 fM
BM26	8,2 ± 2,8 пМ	11,2 ± 3,6 пМ

ПРИМЕР 8: ИССЛЕДОВАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА CPA.9.086, НОВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА, НАЦЕЛИВАЮЩЕГОСЯ НА ИММУННУЮ КОНТРОЛЬНУЮ ТОЧКУ TIGIT

Общие положения: TIGIT представляет собой коингибирующий рецептор, который в высокой степени экспрессируется в лимфоцитах, включая эффекторные и регуляторные CD4+ Т-клетки (Treg), эффекторные CD8+ Т-клетки и NK-клетки, которые проникают в различные типы опухолей. Взаимодействие TIGIT с его известными лигандами, рецептором полиовируса (PVR) и PVR-подобными белками (PVRL2 и PVRL3) непосредственно подавляет активацию лимфоцитов. PVR также широко экспрессируется в опухолях, наталкивая на предположение о том, что сигнальная ось TIGIT-PVR может быть доминирующим механизмом ускользания от иммунного ответа при раке. В данном примере авторы сообщают о биофизической и функциональной характеристике CPA.9.086, терапевтического антитела, нацеливающегося на TIGIT. Авторы также демонстрируют, что совместная блокада TIGIT и нового ингибитора контрольной точки, PVRIG, усиливает Т-клеточные ответы.

Материалы и методы. Для генерации терапевтических антител анти-TIGIT осуществлялись подходы по выявлению фагового дисплея человека и гибридомных антител мыши. Полученные антитела оценивали на их способность связываться с рекомбинантным и экспрессируемым на клеточной поверхности TIGIT человека с высокой аффинностью. Также исследовали перекрестную реактивность антител к TIGIT яванского макака и мыши. Подмножество антител, которые связываются с высокой аффинностью к TIGIT человека и перекрестно реагируют с TIGIT яванского макака, дополнительно характеризовали по их способности блокировать взаимодействие между TIGIT и PVR. Блокирующие антитела подвергали скринингу на их способность усиливать антиген-специфическую активацию Т-клеток in vitro либо отдельно, либо в комбинации с антителом анти-PVRIG, CHA.7.518.1.H4 (S241P).

Результаты: Авторы идентифицировали основное антитело, CPA.9.086, которое связывается с TIGIT человека с высокой фемтомолярной аффинностью. Это антитело, связанное с TIGIT, эндогенно экспрессировалось на CD8 + Т-клетках человека с более высокой аффинностью, чем тестируемые эталонные антитела, и также перекрестно реагировало с TIGIT как яванского макака, так и мыши. При тестировании на активность in vitro, CPA.9.086 усиливало секрецию цитокинов и уничтожение опухолевых клеток CMV-специфическими CD8+ Т-клетками с превосходящей или эквивалентной эффективностью по сравнению с тестируемыми эталонными антителами. Комбинация CPA.9.086 с антителом анти-PD1 или CHA.7.518.1.H4 (S241P) приводила к усилению активности CMV-специфичных CD8+ Т-клеток. Кроме того, авторы продемонстрировали, что TIGIT преимущественно экспрессируется на Treg и эффекторных CD8+ Т-клетках из твердых опухолей по сравнению с периферической кровью, наталкивая на предположение о том, что эти популяции, вероятно, будут преимущественной мишенью для CPA.9.086.

Заключение: Авторы описывают исследование антагонистического антитела к TIGIT с очень высокой аффинностью, CPA.9.086, которое в данное время находится на этапе доклинического исследования. Авторы теоретически допускают, что фемтомолярная аффинность CPA.9.086 может способствовать более низкой и менее частой дозировке у пациентов. CPA.9.086 может усиливать активацию Т-клеток человека отдельно или в комбинации с другими антителами контрольных точек. Таким образом, данные, полученные авторами, демонстрируют пользу нацеливания на TIGIT, PD1 и PVRIG для лечения рака.

ПРИМЕР 9: Анализ оси TIGIT/PVRIG при раке человека для подтверждения выбора показаний и биомаркеров для комбинированного лечения.

Общие положения: PVRIG и TIGIT идентифицировали с помощью платформы Predictive Discovery Compugen как иммуностимулирующие рецепторы, которые как сообщалось, ингибируют противоопухолевую активность. Авторы проводят клиническое исследование антагонистических антител к PVRIG (например, CHA7.518.1.H4 (S241P)) и к TIGIT (например, CPA.9.083.H4 (S241P)). В данном примере авторы проанализировали первичные раковые ткани и иммунные клетки человека, чтобы охарактеризовать экспрессию на оси TIGIT/PVRIG с целью подтверждения выбора показаний и стратегии комбинации для этих антител.

Методы: CHA7.518.1.H4 (S241P) и CPA.9.083.H4 (S241P) идентифицировали на основе способности блокировать взаимодействие PVRIG и TIGIT с их родственными лигандами (PVRL2 и PVR соответственно) и скринирોровали на их способность усиливать антиген-специфическая активацию CD8 T-клеток в совместной культуре с линиями опухолевых клеток. Иммуногистохимию и проточную цитометрию проводили для оценки экспрессии рецептора/лиганда в рассеченных опухолях мочевого пузыря, молочной железы, колоректальной области, головы и шеи, легкого, почки, яичника, предстательной железы и желудка.

Результаты. Среди исследованных видов рака экспрессия PVRIG и PVRL2 была самой высокой при раке эндометрия, легкого, почки, яичника, а также головы и шеи по сравнению с нормальной соседней тканью. Из рассеченных опухолей, экспрессию PVRIG обнаруживали на T- и NK- TIL, тогда как экспрессию PVRL2 обнаруживали на $CD45^-$ клетках и миелоидных клетках. Анализ совместной экспрессии PVRIG, TIGIT и PD1 продемонстрировал, что PVRIG коэкспрессировался как с TIGIT, так и с PD1, и что $PVRIG^+TIGIT^+PD1^+$ клетки составляли основную долю CD8 TIL. По сравнению с PD-L1, экспрессия PVRL2 была более распространенной среди нескольких типов рака, b экспрессию PVRL2 обнаруживали в PD-L1-отрицательных образцах. In vitro, комбинация CHA7.518.1.H4 (S241P) с ингибиторами PD1 или CPA.9.083.H4 (S241P), усиливала продукцию CD8 цитокинов и цитотоксическую активность с трехкомпонентной комбинацией антител CHA7.518.1.H4 (S241P), CPA.9.083.H4 (S241P) и PD-1, обуславливающей наибольшее повышение функциональной активности. Несколько иммунных рецепторов индуцировались в ответ на блокаду PVRIG антителом CHA7.518.1.H4 (S241P) на CD8 T-клетках. В своей совокупности, эти данные подтверждают выбор показаний и стратегии комбинации для CHA7.518.1.H4 (S241P) и CPA.9.083.H4 (S241P) и потенциальных биомаркеров, которые могут быть индикаторами ответа на терапию.

Выводы. Таким образом, авторы продемонстрировали, что PVRIG и PVRL2 индуцируются в микроокружении опухоли при раке человека, и потенциал CHA7.518.1.H4 (S241P) в качестве противоопухолевого терапевтического средства, либо в виде монотерапии, либо в виде двух- или трехкомпонетной комбинированной терапии с антителами, нацеленными на TIGIT и PD-1. Эти данные подчеркивают потенциал этого комбинированного подхода для расширения популяции пациентов с раком, которые будут отвечать на терапию ингибиторами контрольных точек, включая пациентов, которые не отвечает на терапию ингибиторами PD-1.

ПРИМЕР 10: Экспрессия PVRIG ассоциируется с истощением Т-клеток и синергизируется с TIGIT для ингибирования противоопухолевых реакций

РЕФЕРАТ

Используя уникальную вычислительную платформу для обнаружения, авторы определили новое семейство рецепторов контрольных точек, состоящее из 2 ингибирующих рецепторов в семействе нектинов, TIGIT и PVRIG. Как PVRIG, так и TIGIT экспрессируются при активации Т-клеток, но демонстриуют разницу в относительной экспрессии среди подмножеств Т-клеток и кинетике экспрессии. PVRIG связывается с PVRL2, тогда как TIGIT связывается с несколькими лигандами, среди которых авторы наблюдали, что PVR является доминирующим функциональным лигандом для TIGIT. Отличительный профиль экспрессии PVRIG и уникальное взаимодействие «PVRIG-PVRL2» с высокой аффинностью позволяют предположить, что PVRIG играет уникальную роль в регуляции иммунитета. Используя новых мышей PVRIG-/-, авторы наблюдали, что генетический дефицит PVRIG приводил к повышению уровня Т-клеточных ответов и снижению темпов роста опухоли в доклинических моделях, демонстрируя потенциал нацеливания на этот путь при раке. С целью дополнительного определения клинической ниши антагониста PVRIG, авторы исследовали экспрессию осей TIGIT/PVRIG и PD-1 в образцах опухолей человека. Среди исследованных видов рака человека, экспрессия PVRIG и TIGIT на Т-клетках, полученных из опухолей, была наиболее высокой при раке эндометрия, легкого, почки и яичника. Анализ совместной экспрессии PVRIG, TIGIT и PD1 продемонстрировал, что PVRIG коррелировался и коэкспрессировался как с TIGIT, так и с PD1, и что $PVRIG^{+}TIGIT^{+}PD1^{+}$ клетки составляли основную долю CD8 лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL). Представляет интерес тот факт, что экспрессия PVRIG, а не TIGIT на $CD8^{+}$ TIL ассоциировалась с истощенным фенотипом $Eomes^{\text{выс}}T\text{-}bet^{\text{низк}}$. PVR, PVRL2 и PD-L1 также продемонстрировали тканеспецифические различия в относительном уровне экспрессии, при этом опухоли эндометрия и яичника имели более высоким коэффициентом экспрессии PVRL2 по отношению к PVR или PD-L1. Культура первичных TIL человека с антагонистическими антителами анти-PVRIG (CHA7.518.1.H4 (S241P)) и анти-TIGIT

(CPA.9.083.H4 (S241P)) усиливала функцию Т-клеток до такой же или большей степени по сравнению с блокадой PD-1. См. Фиг. с 54 по 60.

CHA7.518.1.H4 (S241P) и CPA.9.083.H4 (S241P) НАЦЕЛИВАЮТСЯ НА PVRIG И TIGIT В СЕМЕЙСТВЕ НЕКТИНОВ И НЕКТИНОПОДОБНЫХ АГЕНТОВ: ВЫВОДЫ

PVRIG и TIGIT являются статически неопределимыми рецепторами контрольных точек и многообещающими мишенями для лечения рака

В опухолях с более высоким уровнем PVRL2, чем PVR, взаимодействие PVRIG/PVRL2 может быть более доминирующим и требовать прямого нацеливания на PVRIG

ПРИМЕР 11: Новые доклинические данные, демонстрирующие отличительные особенности пути PVRIG в иммуноонкологии и потенциал CHA7.518.1.H4 (S241P) при лечении множественных твердых опухолей

Данные дополнительно подтверждают обоснование Плана клинических исследований и стратегии биомаркеров для CHA7.518.1.H4 (S241P)

CHA7.518.1.H4 (S241P) является безопасным при применении в высоких дозах в исследовании токсичности GLP

Приведены новые доклинические данные, демонстрирующие отличительные особенности пути PVRIG в иммунологической онкологии и потенциал CHA7.518.1.H4 (S241P), первого в своем классе кандидата в терапевтические антитела, нацеленного на PVRIG при лечении множественных твердых опухолей. Данные, представленные на конференции Keystone Symposia Conference, A3: T Cell Dysfunction, Cancer and Infection, которая состоялась 16-20 января 2018 года (приведены в Примере 9 и на соответствующих фигурах), демонстрируют возможное доминирование оси PVRIG/TIGIT в иммуноонкологии и подтверждают обоснование Плана клинических исследований и стратегии биомаркеров для CHA7.518.1.H4 (S241P) в качестве монотерапии и в комбинации с CPA.9.083.H4 (S241P).

Постерный доклад под названием “PVRIG Expression is Associated with T Cell Exhaustion and Synergizes with TIGIT to Inhibit Anti-Tumor Responses” (постерный доклад № 2028) включает данные, демонстрирующие, что экспрессия PVRL2, лиганда PVRIG, является в большей степени доминирующим в некоторых типах опухолей, включая опухоли легкого, молочной железы, эндометрия и яичника, по сравнению с экспрессией PVR, лиганда для TIGIT. Эти результаты позволяют предположить, что PVRIG может быть доминирующей контрольной точкой в группах пациентов с опухолью, экспрессирующей повышенные уровни PVRL2, многие из которых не отвечают на терапию ингибиторами PD-1. Следовательно, эти пациенты могут иметь повышенную вероятность ответа на монотерапию антителом CHA7.518.1.H4 (S241P).

Кроме того, исследования экспрессии демонстрируют, что PVRIG и TIGIT и их соответствующие лиганды обычно экспрессируются в типах опухолей, перечисленных выше, а также в клетках рака почки, а также головы и шеи, что указывает на то, что в группах пациентов, в которых активны два пути, блокада как TIGIT, так и PVRIG может быть необходимой для достаточной стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. Кроме того, полученные данные также указывают на то, что истощенные TIL, обнаруженные при множественных типах опухолей, в значительной степени коэкспрессируют три тройные контрольные точки: TIGIT, PD-1 и PVRIG, что дополнительно подтверждает значимость тройной комбинации в таких группах пациентов.

Более полное понимание роли оси PVRIG-TIGIT и взаимодействия между различными компонентами оси также проливает свет на эволюцию пути PVRIG/PVRL2 при переходе от мыши к человеку, и выражается в меньшей активности указанного пути у мышей. Данные, полученные авторами, явно демонстрируют, что путем изучения биологии мыши относительно этого пути можно недооценить влияние, которое этот путь может оказать на противоопухолевый иммунитет человека, наталкивая на предположение о том, что CHA7.518.1.H4 (S241P) может оказывать даже большее терапевтическое воздействие, чем наблюдаемое в доклинических исследованиях.

«Потенциальное доминирование пути PVRIG и его взаимодействия с путями TIGIT и PD-1, продемонстрированное в наших доклинических исследованиях, в сочетании с профилями экспрессии, обеспечивает биологическое обоснование для подтверждения нашего клинического подхода к тестированию антитела CHA7.518.1.H4 (S241P) при применении его в качестве монотерапии, а также в двух- и трехкомпонентной комбинации, поскольку авторы готовятся начать свое клиническое исследование Фазы 1b. При соблюдении дизайна иследования для всех пациентов, наша стратегия биомаркеров будет определяться этими профилями экспрессии, чтобы увеличить количество пациентов, наиболее склонных к ответу на терапию антителом CHA7.518.1.H4 (S241P)», - заявил Anat Cohen-Dayag, PhD, президент и генеральный директор компании Compugen. «Мы также воодушевлены результатами исследования токсичности GLP для антитела CHA7.518.1.H4 (S241P), которые продемонстрировали, что оно является безопасным при применении в высоких дозах. Наши данные позволяют нам предположить, что путь PVRIG и CHA7.518.1.H4 (S241P), наше первое в своем классе терапевтическое антитело, могут иметь важное клиническое значение в качестве базиса для новой иммунотерапии рака с целью удовлетворения потребностей групп пациентов, нечувствительных или невосприимчивых к существующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек».

О CHA7.518.1.H4 (S241P) и CPA.9.083.H4 (S241P)

CHA7.518.1.H4 (S241P) представляет собой гуманизированное гибридомное антитело, которое с высокой аффинностью связывается с PVRIG, новым кандидатом-мишенью B7/CD28-подобной иммунной контрольной точки, открытым компанией Compugen, что указывает на блокирование взаимодействия этой мишени с PVRL2. Блокада PVRIG с помощью CHA7.518.1.H4 (S241P) продемонстрировала мощное воспроизводимое усиление активации T-клеток, что согласуется с желаемым механизмом действия активации T-клеток в микроокружении опухоли для генерации противоопухолевых иммунных ответов. Кроме того, антитело CHA7.518.1.H4 (S241P) в комбинации с антагонистическими антителами анти-PD-1 продемонстрировало синергетический эффект на стимуляцию T-клеток человека, что указывает на потенциал этих комбинаций для дополнительного усиления иммунного ответа против опухолей.

CPA.9.083.H4 (S241P), антитело от компании Compugen, нацеливающееся на TIGIT, было разработано для комбинированного применения с CHA7.518.1.H4 (S241P). Доклинические данные убедительно подтверждают двойную блокаду двух отрицательных костимулирующих плеч оси: TIGIT и PVRIG, что приводит к более устойчивому ответу T-клеток на антигенную стимуляцию и, следовательно, может обуславливать усиленный противоопухолевый иммунный ответ.

ПРИМЕР 12: Эффективность и выживаемость in vivo при применении трехкомпонентного комбинированного лечения

Обоснование и цели

Этот пример показывает, может ли комбинация блокады TIGIT, PVRIG и PD-L1 мыши значимо усилить ингибирование роста опухоли (TGI) и выживаемость в модели сингенной опухоли мыши.

Протоколы

Животные

Самки мышей 5-недельного возраста были приобретены в Charles River Laboratories. Мышей содержали в животноводческом комплексе Compugen USA с предоставлением пищи и воды ad libitum и акклиматизировали в течение минимум 6 дней до начала исследования. Все исследования были одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных в Compugen USA (Южный Сан-Франциско, штат Калифорния).

Модель сингенной опухоли мыши

5×10^5 клеток карциномы толстой кишки CT26 (ATCC) инокулировали подкожно (п/к) в правый фланк самок мышей Balb/c и выращивали в течение до 8 дней. Мыши с опухолями размером 30-60 мм^3 были рандомизированы (день рандомизации обозначен как день 0) на 3 группы по 10 мышей на группу. Животные получали внутрибрюшинную (в/бр) инъекцию 200 мкл либо антитела изотипического контроля IgG1 (mIgG1) мыши (обозначенного Synagis), либо двухкомпонентной комбинации антител анти-TIGIT mIgG1 и анти-PVRIG mIgG1, либо трехкомпонентной комбинации антител анти-TIGIT mIgG1, анти-PVRIG mIgG1 и анти-PD-L1 mIgG1. Антитело анти-TIGIT mIgG1 представляет собой химерную версию CPA.9.086, которая содержит вариабельные тяжелые и легкие цепи CPA.9.086 и константную область mIgG1 человека. Антитела вводили в фиксированных дозах: 10 мг/кг анти-TIGIT, 10 мг/кг анти-PVRIG и субоптимальная доза анти-PD-L1 3 мг/кг, начиная со дня 8, три раза в неделю в течение 2 недель. Рост опухоли определяли путем мерения штангенциркулем длины (L) и ширины (W); при этом размер опухоли рассчитывали по формуле (L x W^2)/2. Размер опухоли не должен был превышать 2000 мм^3, что было обозначено как основной определеяемый параметр в исследовании, и мышей впоследствии подвергали эвтаназии.

Статистический анализ

Двухфакторный анализ ANOVA с повторными измерениями с последующим двухфакторным анализом ANOVA с повторными измерениями для выбранных пар групп выполняли с помощью программного обеспечения prism. Анализы измерений роста опухоли проводили путем сравнения объемов опухоли, измеренных в последний день, в который все исследуемые животные были живы. Статистические различия в процентном отношении мышей без опухолей определялим с помощью логарифмического рангового критерия Мантеля-Кокса.

Результаты и резюме

В этом исследовании изучалось влияние блокирования трех различных путей иммунных контрольных точек, TIGIT, PVRIG и PD-L1, на TGI и выживаемость у мышей. С помощью модели карциномы толстой кишки CT26 мыши было продемонстрировано, что применение комбинации анти-TIGIT mIgG1 с анти-PVRIG mIgG1 обуславливало небольшое, но значимое TGI (20,7% TGI в день 25) по сравнению с мышами, которым вводили антитело изотипического контроля. При комбинировании трех антител, показатель TGI увеличился до 58,3% в день 25, что было статистически и значительно эффективнее по сравнению с двухкомпонетной комбинацией ($p < 0,001$ при двухфакторном анализе ANOVA в день 25). Хотя ни в одной из мышей к концу исследования (день 28) опухоль не исчезла (CR), повышенная эффективность при применении трехкомпонетной комбинации ассоциировалась с повышенной выживаемостью по сравнению с двухкомпонетной комбинацией. Тройная блокада продемонстрировала значимое повышение общей выживаемости с 90% выживанием на момент оценки основных определеяемых параметров в исследовании (день 28). В дополнение к противоопухолевой эффективности, о которой сообщалось в данном документе, во всех наблюдаемых группах не отмечалось никаких значимых изменений массы тела (данные не продемонстрированы). В своей совокупности, эти данные демонстрируют, что трехкомпонентная комбинация хорошо переносилась и характеризовалась превосходным противоопухолевым эффектом при карциноме толстой кишки *in vivo* по сравнению с двухкомпонентной комбинацией блокаторов TIGIT и PVRIG. *См*. Фиг. 61.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, включающий:

a) получение биопсии от указанного пациента, содержащего опухолевые клетки;

b) измерение количества PD-L1-положительных опухолевых клеток или имунных клеток в указанной биопсии;

c) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток превышает 1% по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными соответствующим для применяемых антител антителом изотипического контроля, введение трехкомпонентной комбинированной терапии, включающей антитело анти-TIGIT антитело анти-PVRIG и антитело анти-PD-1; а также

d) если указанное количество PD-L1-положительных опухолевых клеток или иммунных клеток менее 1% по сравнению с теми же опухолевыми клетками, окрашенными соответствующим для применяемых антител антителом изотипического контроля, введение двухкомпонентной комбинированной терапии, включающей антитело анти-TIGIT и антитело анти-PVRIG.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-TIGIT, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 3.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PVRIG, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 5 и/или на Фиг. 63.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из любого антитела анти-PD-1, описанного в данном документе, включая любое из антител, описанных на Фиг. 7.

5. Способ по пп. 1 - 4, отличающийся тем, что указанное антитело анти-TIGIT представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CPA.9.083.H4 (S241P), CPA.9.086.H4 (S241P), CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.9.547.13.H4 (S241P).

6. Способ по пп. 1 - 5, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PVRIG представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих антител: CHA.7.518.1.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

7 Способ по пп. 1 - 6, отличающийся тем, что указанное антитело анти-PD-1 представляет собой антитело, выбранное из по меньшей мере одного из следующих

антител: пембролизумаба, цемиплимаба и ниволумаба.

8. Способ по любому из пп. 1 - 7, отличающийся тем, что указанную двухкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P) и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что указанную трехкомпонентную комбинированную терапию выбирают из введения CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), пембролизумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P, ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), ниволумаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.7.538 .1.2.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.518.1.H4 (S241P); CPA.9.083.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CPA.9.086.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); CHA.9.547.7.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P); а также CHA.9.547.13.H4 (S241P), цемиплимаба и CHA.7.538.1.2.H4 (S241P).

10. Способ по любому из пп. 1 - 9, отличающийся тем, что указанные антитела вводят одновременно.

11. Способ по любому из пп. 1 - 10, отличающийся тем, что указанные антитела вводят последовательно.

12. Способ по любому из пп. 1 - 11, отличающийся тем, что указанный рак

выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака печени (ГЦК), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКК), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

13. Способ по любому из пп. 1 - 12, отличающийся тем, что указанный рак выбирают из группы, состоящей из трижды негативного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем микросателитов (MSI), KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и миелодиспластических синдромов (МДС).

Фиг. 1A

Константная область IgG1 человека
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)
Константная область IgG1 D265A человека
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2)
Константная область IgG1 N297A человека
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3)
Константная область IgG2 человека
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD
KTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVV
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)
Константная область IgG3 человека
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVD
KRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 5)

Фиг. 1B

Константная область IgG4 человека (дикий тип)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 6)

Константная область IgG4 человека (мутант шарнира S241P)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 7)

Легкая цепь каппа человека

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 8)

Легкая цепь лямбда человека

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 9)

Фиг. 2

Внеклеточный домен TIGIT человека

MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPD
GTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP (SEQ ID NO: 10)

Внеклеточный домен TIGIT яванского макака

MMTGTIETTGNISAKKGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNWEQHDHSLLAIRNAELGWHIYPAFKDRVAPGPGLGLTLQSLTMNDTGEYFCTYHT
YPDGTYRGRIFLEVLESSVAEHSARFQIP (SEQ ID NO: 11)

Внеклеточный домен PVRIG человека

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCK
FASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD (SEQ ID NO: 12)

Внеклеточный домен PVRIG яванского макака
TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQWAPARQARWETQSSISLALEDSGASSPFANTTFC
CKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSAPPTPVPILRAD (SEQ ID NO: 13)

Внеклеточный домен PD-1 человека

PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVR
ARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV (SEQ ID NO: 14)

Внеклеточный домен PD-1 яванского макака

PGWFLESPDRPWNAPTFSPALLLVTEGDNATFTCSFSNASESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTRLPNGRDFHMSVVR
ARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQALV (SEQ ID NO: 15)

Фиг. 3A: CPA.9.018

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEMLVQDYYYMDVWGQGTTVTVSS	16
vhCDR1	GFTFSSYG	17
vhCDR2	IRYDGSNK	18
vhCDR3	AKEMLVQDYYYMDV	19
Полноразмерная HC (IgG4 (S241P); **CPA.9.018.H4(S241P)**)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEMLVQDYYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	20
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVSPGEPASISCRSSQNLLHRNGINYLNWYLQKPGQSPQLLIYWGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQIPPTFGQGTKVDIKR	21
vlCDR1	QNLLHRNGINY	22
vlCDR2	WGS	23
vlCDR3	MQGLQIPPT	24
Полноразмерная легкая цепь **CPA.9.018.H4(S241P)**)	DVVMTQSPLSLPVSPGEPASISCRSSQNLLHRNGINYLNWYLQKPGQSPQLLIYWGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQIPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	25

Фиг. 3B : CPA.9.027

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	26
vhCDR1	GFTFSSYA	27
vhCDR2	ISYDGSNK	28
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	29
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.027.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDSLSSLQLGGGTQLAVLG	31
vlCDR1	SSNMGRRP	32
vlCDR2	SQN	33
vlCDR3	AVWDDSLSSLQ	34
Полноразмерная легкая цепь **(CPA.9.027.H4(S241P))**	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDSLSSLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	35

Фиг. **3C: CPA.9.049**

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	36
vhCDR1	GFTFSSYA	37
vhCDR2	ISYDGSNK	38
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	39
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.049.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	40
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDSLFSLLLGGGTQLAVLG	41
vlCDR1	SSNMGRRP	42
vlCDR2	SQN	43
vlCDR3	AVWDDSLFSLL	44
Полноразмерная легкая цепь (**CPA.9.049.H4(S241P)**)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDSLFSLLLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	45

Фиг. **3D: CPA.9.057**

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGAAAGNPFDIWGQGTMVTVSS	46
vhCDR1	GGSISSSSYY	47
vhCDR2	IYYSGST	48
vhCDR3	ARQGAAAGNPFDI	49
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.057.H4(S241P)**)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGAAAGNPFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	50
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNFVYWHQQLTGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIGGLRSEDEADYYCATWDDSLSAWVFGGGTKLTVLG	51
vlCDR1	SSNIGSNF	52
vlCDR2	RNT	53
vlCDR3	ATWDDSLSAWV	54
Полноразмерная легкая цепь **(CPA.9.057.H4(S241P))**	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNFVYWHQQLTGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIGGLRSEDEADYYCATWDDSLSAWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	55

Фиг. 3**E: CPA.9.059**

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGARYSYGQYPYWGQGTLVTVSS	56
vhCDR1	GFTVSSNY	57
vhCDR2	IYSGGST	58
vhCDR3	ARGARYSYGQYPY	59
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.059.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGARYSYGQYPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	60
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHDISSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	61
vlCDR1	HDISSL	62
vlCDR2	AAS	63
vlCDR3	LQLDSFPTWT	64
Полноразмерная легкая цепь **(CPA.9.059.H4(S241P))**	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHDISSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	65

Фиг. 3F: CPA.9.083

Что	последовательность	**SEQ ID NO:**
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	**66**
vhCDR1	GFTFSSYA	67
vhCDR2	ISYDGTPV	68
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	69
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.083.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	70
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLG	71
vlCDR1	SSNMGRRP	72
vlCDR2	SQN	73
vlCDR3	AVWDGDRRSLQ	74
Полноразмерная легкая цепь **(CPA.9.083.H4(S241P))**	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	75

Фиг. 3G: **CPA.9.086**

Что	последовательность	**SEQ ID NO:**
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	**76**
vhCDR1	GFTFSSYA	77
vhCDR2	ISYAGEVK	78
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	79
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.086.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	80
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLG	81
vlCDR1	SSNMGRRP	82
vlCDR2	SQN	83
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	84
Полноразмерная легкая цепь (**CPA.9.086.H4(S241P)**)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	85

Фиг. **3H: CPA.9.089**

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDRTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	86
vhCDR1	GFTFSSYA	87
vhCDR2	ISYDRTPV	88
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	89
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.089.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDRTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	90
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCATWDDSLPRLNFGGGTKLAVLG	91
vlCDR1	SSNMGRRP	92
vlCDR2	SQN	93
vlCDR3	ATWDDSLPRLN	94
Полноразмерная легкая цепь (**CPA.9.089.H4(S241P))**	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCATWDDSLPRLNFGGGTKLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	95

Фиг. **3I: CPA.9.093**

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGDRKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	96
vhCDR1	GFTFSSYA	97
vhCDR2	ISYEGDRK	98
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	99
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.093.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGDRKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	100
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCATWDDSTPHGVFGGGTKLAVLG	101
vlCDR1	SSNMGRRP	102
vlCDR2	SQN	103
vlCDR3	ATWDDSTPHGV	104
Полноразмерная легкая цепь (**CPA.9.093.H4(S241P)**)	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCATWDDSTPHGVFGGGTKLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	105

Фиг. 3J: **CPA.9.101**

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPLFGQYPYWGQGTLVTVSS	106
vhCDR1	GFTVSSNY	107
vhCDR2	IYSGGST	108
vhCDR3	ARGAPLFGQYPY	109
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.101.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPLFGQYPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	110
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHAIASLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	111
vlCDR1	HAIASL	112
vlCDR2	AAS	113
vlCDR3	LQLDSFPTWT	114
Полноразмерная легкая цепь **(CPA.9.101.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHAIASLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	115

Фиг. 3K: CPA.9.103

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGARPNGQYPYWGQGTLVTVSS	116
vhCDR1	GFTVSSNY	117
vhCDR2	IYSGGST	118
vhCDR3	ARGARPNGQYPY	119
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CPA.9.103.H4(S241P)**)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGARPNGQYPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	120
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHGIKSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	121
vlCDR1	HGIKSL	122
vlCDR2	AAS	123
vlCDR3	LQLDSFPTWT	124
Полноразмерная легкая цепь **(CPA.9.103.H4(S241P))**	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASHGIKSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQTGVPSRFSGSASGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	125

Фиг. 3L:

BM26 hIgG4 (BM26-H4) (WO2016/028656A1, клон 31C6)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	126
vhCDR1	GYTFSSYV	127
vhCDR2	IDPYNDGA	128
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	129
Полноразмерная HC (IgG4(S241P))	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	130
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	131
vlCDR1	EHIYSY	132
vlCDR2	NAK	133
vlCDR3	QHHFGSPLT	134
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	135

Фиг. 3**М:**

BM29 hIgG4 (BM29-H4) (US2016 / 0176963A1, клон 22G2)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS	136
vhCDR1	GGSVSSGIYY	137
vhCDR2	IYYSGST	138
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDV	139
Полноразмерная HC (IgG4(S241P))	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	140
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	141
vlCDR1	QSVSSY	142
vlCDR2	DAS	143
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	144
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	145

Фиг. 3N: CHA.9.536.1

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWMGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	146
vhCDR1	GYTFTEYTLH	147
vhCDR2	GINPNNGGTS	148
vhCDR3	SGYYDYSFAY	149
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.536.1.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWMGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	150
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	151
vlCDR1	RASQDVKNAVV	152
vlCDR2	SPSYRYT	153
vlCDR3	QQHYSTPFT	154
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.536.1.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	155

Фиг. 3**O: CHA.9.536.3**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	156
vhCDR1	GYTFTEYTLH	157
vhCDR2	GINPNNGGTS	158
vhCDR3	SGYYDYSFAY	159
Полноразмерная HC (IgG4(S241P) **CHA.9.536.3.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	160
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	161
vlCDR1	RASQDVKNAVV	162
vlCDR2	SPSYRYT	163
vlCDR3	QQHYSTPFT	164
Полноразмерная легкая цепь **(CHA.9.536.1.H4(S241P))**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	165

Фиг. 3P: **CHA.9.536.4**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	166
vhCDR1	GYTFTEYTLH	167
vhCDR2	GINPNNGGTS	168
vhCDR3	SGYYDYSFAY	169
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.536.4.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	170
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	171
vlCDR1	RASQDVKNAVV	172
vlCDR2	SPSYRYT	173
vlCDR3	QQHYSTPFT	174
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.536.4.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	175

Фиг. 3**Q: CHA.9.536.5**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	176
vhCDR1	GYTFTEYTLH	177
vhCDR2	GINPNNGGTS	178
vhCDR3	SGYYDYSFAY	179
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.536.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	180
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	181
vlCDR1	RASQDVKNAVV	182
vlCDR2	SPSYRYT	183
vlCDR3	QQHYSTPFT	184
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.536.5.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	185

Фиг. 3**R: CHA.9.536.6**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	186
vhCDR1	GYTFTEYTLH	187
vhCDR2	GINPNNGGTS	188
vhCDR3	SGYYDYSFAY	189
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.536.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	190
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	191
vlCDR1	RASQDVKNAVV	192
vlCDR2	SPSYRYT	193
vlCDR3	QQHYSTPFT	194
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.536.6.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	195

Фиг. 3**S: CHA.9.536.7**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	196
vhCDR1	GYTFTEYTLH	197
vhCDR2	GINPNNGGTS	198
vhCDR3	SGYYDYSFAY	199
Полноразмерна я HC (IgG4(S241P); **CHA.9.536.7.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	200
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	201
vlCDR1	RASQDVKNAVV	202
vlCDR2	SPSYRYT	203
vlCDR3	QQHYSTPFT	204
Полноразмерна я легкая цепь (**CHA.9.536.7.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	205

Фиг. 3T: **CHA.9.536.8**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	206
vhCDR1	GYTFTEYTLH	207
vhCDR2	GINPNNGGTS	208
vhCDR3	SGYYDYSFAY	209
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.536.8.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	210
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	211
vlCDR1	RASQDVKNAVV	212
vlCDR2	SPSYRYT	213
vlCDR3	QQHYSTPFT	214
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.536.8.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215

Фиг. 3U: **CHA.9.560.1**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	216
vhCDR1	GYTFTNYGMN	217
vhCDR2	WINTYTGEPT	218
vhCDR3	GNGYYVGMDY	219
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.1.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	220
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNHANWFQQKPGQAPRTLIYGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	221
vlCDR1	RSSTGAVTTSNHAN	222
vlCDR2	GTNGRGS	223
vlCDR3	ALWFSNHWV	224
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.560.1.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNHANWFQQKPGQAPRTLIYGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTL SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	225

Фиг. 3**V: CHA.9.560.3**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	226
vhCDR1	GYTFTNYGMN	227
vhCDR2	WINTYTGEPT	228
vhCDR3	GNGYYVGMDY	229
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.3.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	230
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	231
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	232
vlCDR2	GTNGRGS	233
vlCDR3	ALWFSNHWV	234
Полноразмерная легкая цепь **(CHA.9.560.3.H4(S241P))**	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	235

Фиг. 3**W: CHA.9.560.4**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	236
vhCDR1	GYTFTNYGMN	237
vhCDR2	WINTYTGEPT	238
vhCDR3	GNGYYVGMDY	239
Полноразмерна я HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.4.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTLDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	240
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	241
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	242
vlCDR2	GTNGRGS	243
vlCDR3	ALWFSNHWV	244
Полноразмерна я легкая цепь (**CHA.9.560.4.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	245

Фиг. **3X: CHA.9.560.5**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	246
vhCDR1	GYTFTNYGMN	247
vhCDR2	WINTYTGEPT	248
vhCDR3	GNGYYVGMDY	249
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.5.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	250
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	251
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	252
vlCDR2	GTNGRGS	253
vlCDR3	ALWFSNHWV	254
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.560.5.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	255

Фиг. 3Y: CHA.9.560.6

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	256
vhCDR1	GYTFTNYGMN	257
vhCDR2	WINTYTGEPT	258
vhCDR3	GNGYYVGMDY	259
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.6.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	260
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	261
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	262
vlCDR2	GTNGRGS	263
vlCDR3	ALWFSNHWV	264
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.560.6.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	265

Фиг. **3Z: CHA.9.560.7**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDASTSTAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	266
vhCDR1	GYTFTNYGMN	267
vhCDR2	WINTYTGEPT	268
vhCDR3	GNGYYVGMDY	269
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.7.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	270
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	271
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	272
vlCDR2	GTNGRGS	273
vlCDR3	ALWFSNHWV	274
Полноразмерная легкая цепь **(CHA.9.560.7.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	275

Фиг. **3AA: CHA.9.560.8**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSS	276
vhCDR1	GYTFTNYGMN	277
vhCDR2	WINTYTGEPT	278
vhCDR3	GNGYYVGMDY	279
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.560.8.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFTLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRGNGYYVGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	280
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	281
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	282
vlCDR2	GTNGRGS	283
vlCDR3	ALWFSNHWV	284
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.560.8.H4(S241P)**)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	285

Фиг. **3BB: CHA.9.546.1**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	286
vhCDR1	GFTFSSYIMS	287
vhCDR2	TISGGGTNTY	288
vhCDR3	WLLSYYAMDY	289
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.546.1.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	290
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	291
vlCDR1	RASQNINVWLT	292
vlCDR2	KASNLHT	293
vlCDR3	QQGQSYPYT	294
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.546.1.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	295

Фиг. **3CC: CHA.9.547.1**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	296
vhCDR1	GFTFSSYIMS	297
vhCDR2	TISGGGTNTY	298
vhCDR3	WLLSYYAMDY	299
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.1.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	300
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	301
vlCDR1	RASQNINVWLT	302
vlCDR2	KASNLHT	303
vlCDR3	QQGQSYPYT	304
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.547.1.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	305

Фиг. **3DD: CHA.9.547.2**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	306
vhCDR1	GFTFSSYIMS	307
vhCDR2	TISGGGTNTY	308
vhCDR3	WLLSYYAMDY	309
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.2.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	310
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	311
vlCDR1	RASQNINVWLT	312
vlCDR2	KASNLHT	313
vlCDR3	QQGQSYPYT	314
Полноразмерная легкая цепь **(CHA.9.547.2.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	315

Фиг. **3EE: CHA.9.547.3**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	316
vhCDR1	GFTFSSYIMS	317
vhCDR2	TISGGGTNTY	318
vhCDR3	WLLSYYAMDY	319
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.3.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	320
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	321
vlCDR1	RASQNINVWLT	322
vlCDR2	KASNLHT	323
vlCDR3	QQGQSYPYT	324
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.547.3.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	325

Фиг. **3FF: CHA.9.547.4**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	326
vhCDR1	GFTFSSYIMS	327
vhCDR2	TISGGGTNTY	328
vhCDR3	WLLSYYAMDY	329
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.4.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	330
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	331
vlCDR1	RASQNINVWLT	332
vlCDR2	KASNLHT	333
vlCDR3	QQGQSYPYT	334
Полноразмерная легкая цепь **CHA.9.547.4.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	335

Фиг. **3GG: CHA.9.547.6**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	336
vhCDR1	GFTFSSYIMS	337
vhCDR2	TISGGGTNTY	338
vhCDR3	WLLSYYAMDY	339
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.6.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	340
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	341
vlCDR1	RASQNINVWLT	342
vlCDR2	KASKSHT	343
vlCDR3	QQGQSYPYT	344
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.547.6.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	345

Фиг. **3HH: CHA.9.547.7**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	346
vhCDR1	GFTFSSYIMS	347
vhCDR2	TISGGGTNTY	348
vhCDR3	WLLSYYAMDY	349
Полноразмерная HC (IgG4 (S241P) для CHA.9.547.7.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	350
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	351
vlCDR1	RASQNINVWLT	352
vlCDR2	KASKSHT	353
vlCDR3	QQGQSYPYT	354
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.7.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	355

Фиг. 3II: CHA.9.547.8

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	356
vhCDR1	GFTFSSYIMS	357
vhCDR2	TISGGGTNTY	358
vhCDR3	WLLSYYAMDY	359
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.8.H4(S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	360
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	361
vlCDR1	RASQNINVWLT	362
vlCDR2	KASKSHT	363
vlCDR3	QQGQSYPYT	364
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.547.8.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	365

Фиг. **3JJ: CHA.9.547.9**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	366
vhCDR1	GFTFSSYIMS	367
vhCDR2	TISGGGTNTY	368
vhCDR3	WLLSYYAMDY	369
Полноразмерна я HC (IgG4(S241P); **CHA.9.547.9.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	370
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	371
vlCDR1	RASQNINVWLT	372
vlCDR2	KASKSHT	373
vlCDR3	QQGQSYPYT	374
Полноразмерна я легкая цепь (**CHA.9.547.9.H4(S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	375

Фиг. **3KK: CHA.9.541.1**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	376
vhCDR1	GYTITNYGMN	377
vhCDR2	WINTYTGEPT	378
vhCDR3	GNGNPLGMDY	379
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.541.1.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	380
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	381
vlCDR1	GNGNPLGMDY	382
vlCDR2	DTSKLAS	383
vlCDR3	FQGSGYPLT	384
Полноразмерная легкая цепь **(CHA.9.541.1.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	385

Фиг. **3LL: CHA.9.541.3**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	386
vhCDR1	GYTITNYGMN	387
vhCDR2	WINTYTGEPT	388
vhCDR3	GNGNPLGMDY	389
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.541.3.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	390
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	391
vlCDR1	GNGNPLGMDY	392
vlCDR2	DTSKLAS	393
vlCDR3	FQGSGYPLT	394
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.541.3.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	395

Фиг. **3NN: CHA.9.541.4**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	396
vhCDR1	GYTITNYGMN	397
vhCDR2	WINTYTGEPT	398
vhCDR3	GNGNPLGMDY	399
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.541.4.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	400
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	401
vlCDR1	GNGNPLGMDY	402
vlCDR2	DTSKLAS	403
vlCDR3	FQGSGYPLT	404
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.541.4.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	405

Фиг. **3ОО CHA.9.541.5**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	406
vhCDR1	GYTITNYGMN	407
vhCDR2	WINTYTGEPT	408
vhCDR3	GNGNPLGMDY	409
Полноразмерная НС (IgG4(S241P); **CHA.9.541.5.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	410
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	411
vlCDR1	GNGNPLGMDY	412
vlCDR2	DTSKLAS	413
vlCDR3	FQGSGYPLT	414
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.541.5.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	415

Фиг. **3PP: CHA.9.541.6**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	416
vhCDR1	GYTITNYGMN	417
vhCDR2	WINTYTGEPT	418
vhCDR3	GNGNPLGMDY	419
Полноразмерная HC (IgG4(S241P); **CHA.9.541.6.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	420
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	421
vlCDR1	GNGNPLGMDY	422
vlCDR2	DTSKLAS	423
vlCDR3	FQGSGYPLT	424
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.541.6.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	425

Фиг. **3QQ: CHA.9.541.7**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	426
vhCDR1	GYTITNYGMN	427
vhCDR2	WINTYTGEPT	428
vhCDR3	GNGNPLGMDY	429
Полноразмерная HC (IgG4(S241P) **CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	430
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	431
vlCDR1	GNGNPLGMDY	432
vlCDR2	DTSKLAS	433
vlCDR3	FQGSGYPLT	434
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.541.7.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	435

Фиг. **3RR: CHA.9.541.8**

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	436
vhCDR1	GYTITNYGMN	437
vhCDR2	WINTYTGEPT	438
vhCDR3	GNGNPLGMDY	439
Полноразмерная НС (IgG4(S241P); **CHA.9.541.8.H4(S241P))**	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	440
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIK	441
vlCDR1	GNGNPLGMDY	442
vlCDR2	DTSKLAS	443
vlCDR3	FQGSGYPLT	444
Полноразмерная легкая цепь (**CHA.9.541.8.H4(S241P)**)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	445

Фиг. 3SS: CHA.9.547.10

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	446
vhCDR1	GFTFSSYIMS	447
vhCDR2	TISGGGTNTY	448
vhCDR3	WLLSYYAMDY	449
Полноразмерная НС для**CHA.9.547.10.H4(S241P))**	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	450
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	451
vlCDR1	RASQNINVWLS	452
vlCDR2	KASKSHT	453
vlCDR3	QQGQSYPYT	454
Полноразмерная легкая цепь Для **CHA.9.547.10.H4 (S241P)**	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	455

Фиг. 3ТТ: CHA.9.547.11

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	456
vhCDR1	GFTFSSYIMS	457
vhCDR2	TISGGGTNTY	458
vhCDR3	WLLSYYAMDY	459
Полноразмерная НС для **CHA.9.547.11.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	460
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	461
vlCDR1	RASQNINVWLS	462
vlCDR2	KASKSHT	463
vlCDR3	QQGQSYPYT	464
Полноразмерная легкая цепь Для **CHA.9.547.11.H4 (S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	465

Фиг. 3UU: CHA.9.547.12

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	466
vhCDR1	GFTFSSYIMS	467
vhCDR2	TISGGGTNTY	468
vhCDR3	WLLSYYAMDY	469
Полноразмерная НС Для **CHA.9.547.12.H4 (S241P)**)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	470
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	471
vlCDR1	RASQNINVWLS	472
vlCDR2	KASKSHT	473
vlCDR3	QQGQSYPYT	474
Полноразмерная легкая цепь для **CHA.9.547.12.H4 (S241P)**)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	475

Фиг. 3VV: CHA.9.547.13.

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS	476
vhCDR1	GFTFSSYIMS	477
vhCDR2	TISGGGTNTY	478
vhCDR3	WLLSYYAMDY	479
Полноразмерная HC для CHA.9.547.13.H4 (S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	480
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	481
vlCDR1	RASQNINVWLS	482
vlCDR2	KASKSHT	483
vlCDR3	QQGQSYPYT	484
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.13.H4 (S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	485

Фиг. 3WW: CHA.9,543

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWLGLIFPYNGGTSYNQNFKGKATLTVDTSSSTAYMELLSLTSVDSAVYYCARGVRFALDYWGQGTSVSVSS	486
vhCDR1	GYSFTGYTMN	487
vhCDR2	LIFPYNGGTS	488
vhCDR3	GVRFALDY	489
Полноразмерная НС для **CHA.9.543.H4(S241P)**)	Гибридома мыши, последовательность недоступна	
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQTPLSLPVSFGDQVSISCRSSQSLANSYGNTYLSWYLHKPGQSPQLLIYEISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLNISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPWTFGGGTKLEIK	490
vlCDR1	RSSQSLANSYGNTYLS	491
vlCDR2	EISNRFS	492
vlCDR3	LQGTHQPWT	493
Полноразмерная легкая цепь для **CHA.9.543.H4(S241P)**)	Гибридома мыши, последовательность недоступна	

Фиг. 3XX: BM26 мыши IgG1 (BM26-M1) (WO2016/028656A1, клон 31C6)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	494
vhCDR1	GYTFSSYV	495
vhCDR2	IDPYNDGA	496
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	497
Полноразмерная HC	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	498
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	499
vlCDR1	EHIYSY	500
vlCDR2	NAK	501
vlCDR3	QHHFGSPLT	502
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	503

Фиг. 3YY: BM29 мыши IgG1 (BM29-M1) (US2016 / 0176963A1, клон 22G2)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS	504
vhCDR1	GGSVSSGIYY	505
vhCDR2	IYYSGST	506
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDV	507
Полноразмерная HC	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK	508
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	509
vlCDR1	QSVSSY	510
vlCDR2	DAS	511
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	512
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	513

Фиг. 3AAA

Из US20170281764 (JN Bioscieces)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 10 из US2017281764)	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAFISSGSS SIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTSVTVSS	514
vhCDR1 (SEQ ID NO: 11 из US2017281764)	NFGMH	515
vhCDR2 (SEQ ID NO: 12 из US2017281764)	FISSGSSSIYYADTVKG	516
vhCDR3 (SEQ ID NO: 13 из US2017281764)	MRLDYYAMDY	517
Легкая цепь (SEQ ID NO: 14 из US2017281764)	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPWTFGGGTKLEIK	518
vlCDR1 (SEQ ID NO: 15 из US2017281764)	RASKSISKYLA	519
vlCDR2 (SEQ ID NO: 16 из US2017281764)	SGSTLQS	520
vlCDR3 (SEQ ID NO: 17 из US2017281764)	QQHNEYPWT	521

Фиг. 3BBB

Из US20170281764 (JN Bioscieces)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 18 из US2017281764)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWGQGTSVTVSS	522
vhCDR1 (SEQ ID NO: 19 из US2017281764)	EYTMH	523
vhCDR2 (SEQ ID NO: 20 из US2017281764)	GINPNNGGTSYNQKFKG	524
vhCDR3 (SEQ ID NO: 21 из US2017281764)	PGWYNYAMDY	525
Легкая цепь (SEQ ID NO: 22 из US2017281764)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYHCQQHYITPWTFGGGTKLEIK	526
vlCDR1 (SEQ ID NO: 23 из US2017281764)	KASQGVSTAVA	527
vlCDR2 (SEQ ID NO: 24 из US2017281764)	SASYRYT	528
vlCDR3 (SEQ ID NO: 25 из US2017281764)	QQHYITPWT	529

Фиг. 3CCC

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 26 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFAFSDYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISDGGY NTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAIYYCARQILLRYYFDYWGQGT TLTVSS	530
vhCDR1 (SEQ ID NO: 27 из US2017281764)	DYDMS	531
vhCDR2 (SEQ ID NO: 28 из US2017281764)	YISDGGYNTYYPDTVKG	532
vhCDR3 (SEQ ID NO: 29 из US2017281764)	QILLRYYFDY	533
Легкая цепь (SEQ ID NO: 30 из US2017281764)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMTCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYHSYPWTFGGGTKLEIK	534
vlCDR1 (SEQ ID NO: 31 из US2017281764)	KSSQSLLYSSNQKNYLA	535
vlCDR2 (SEQ ID NO: 32 из US2017281764)	WASTRES	536
vlCDR3 (SEQ ID NO: 33 из US2017281764)	QQYHSYPWT	537

Фиг. 3DDD

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 35 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSS	538
Легкая цепь (SEQ ID NO: 37 из US2017281764)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK	539

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 34 из US2017281764)	MDSRLNLVFLVLILKGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMVTVSS	540
Легкая цепь (SEQ ID NO: 36 из US2017281764)	MRFQVQVLGLLLLWISGAQCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK	541

Фиг. 3EEE

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. И F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; см. также WO2016011264)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 15 из WO2015009856)	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSS	542
vhCDR1 (SEQ ID NO: 4 из WO2015009856)	GFTFSSFTMH	543
vhCDR2 (SEQ ID NO: 5 из WO2015009856)	FIRSGSGIVFYADAVRG	544
vhCDR3 (SEQ ID NO: 6 из WO2015009856)	RPLGHNTFDS	545
Легкая цепь (SEQ ID NO: 13 из WO2015009856)	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR	546
vlCDR1 (SEQ ID NO: 1 из WO2015009856)	KSSQSLYYSGVKENLLA	547
vlCDR2 (SEQ ID NO: 2 из WO2015009856)	ASIRFT	548
vlCDR3 (SEQ ID NO: 3 из WO2015009856)	QQGINNPLT	549

Фиг. 3FFF

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. И F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; см. также WO2016011264)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 16 из WO2015009856)	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRGFYAMDYWGQGTSVTVSS	550
vhCDR1 (SEQ ID NO: 10 из WO2015009856)	GYSFTGHLMN	551
vhCDR2 (SEQ ID NO: 11 из WO2015009856)	LIIPYNGGTSYNQKFKG	552
vhCDR3 (SEQ ID NO: 12 из WO2015009856)	GLRGFYAMDY	553
Легкая цепь (SEQ ID NO: 14 из WO2015009856)	DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISCRSSQSLVNSYGNTFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK	554
vlCDR1 (SEQ ID NO: 7 из WO2015009856)	RSSQSLVNSYGNTFLS	555
vlCDR2 (SEQ ID NO: 8 из WO2015009856)	GISNRFS	556
vlCDR3 (SEQ ID NO: 9 из WO2015009856)	LQGTHQPPT	557

Фиг. 3GGG

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведенная в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) TIGIT ABP

Ab	VH GL	CDR-H1[1] (SEQ ID NOS 558-562)	CDR-H2[2] (SEQ ID NOS 563-567)	CDR-H3[3] (SEQ ID NOS 568-572)	Белок VH (SEQ ID NOS 573-577)	VL GL	CDR-L1[4] (SEQ ID NOS 578-582)	CDR-L2[5] (SEQ ID NOS 583-587)	CDR-L3[6] (SEQ ID NOS 588-592)	Белок VL (SEQ ID NOS 593-597)
MAB1-IgG4	VH4-39	GSITSSSYYWG (SEQ ID NO 48)	SIYYSGATFYNPSLKS (SEQ ID NO 36)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 4)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB2-IgG4	VH4-39	GSISSSKYYWG (SEQ ID NO 49)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 5)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB3-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 6)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB4-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDANYYGGAWAFDP (SEQ ID NO 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 7)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB5-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSGSTFYNPSLKG (SEQ ID NO 38)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO 8)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO 70)	DASNRAT (SEQ ID NO 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)

[1] Включает CDR-H1, как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.
[2] Согласно системе нумерации Кабата.
[3] Согласно системе нумерации IMGT.
[4] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.
[5] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.
[6] Согласно системам нумерации Кабата, Чотия и IMGT.

Фиг. 3HHH

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведенная в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) TIGIT ABP										
Ab	VH GL	CDR-H1[7] (SEQ ID NOS 598-602)	CDR-H2[8] (SEQ ID NOS 603-607)	CDR-H3[9] (SEQ ID NOS 608-612)	Белок VH (SEQ ID NOS 613-617)	VL GL	CDR-L1[10] (SEQ ID NOS 618-622)	CDR-L2[11] (SEQ ID NO: 623-627)	CDR-L3[12] (SEQ ID NOS 628-632)	Белок VL (SEQ ID NO: 633-637)
MAB6-IgG4	VH 4-39	GSIESGSYYWG (SEQ ID NO 51)	SIYYSGGTYYNPSLKS (SEQ ID NO 39)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 9)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB7-IgG4	VH 4-31	GSIESGVYYWG (SEQ ID NO 52)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 10)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB8-IgG4	VH 4-39	GSIASGSYYWG (SEQ ID NO 53)	SIYYSGQTYYNPSLKS (SEQ ID NO 41)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 11)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB9-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 12)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB10-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 13)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)

[7] Включает CDR-H1, как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.
[8] Согласно системе нумерации Кабата.
[9] Согласно системе нумерации IMGT.
[10] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.
[11] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.
[12] Согласно системам нумерации Кабата, Чотия и IMGT.

Фиг. 3Ш

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведенная в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) TIGIT ABP

Ab	VH GL	CDR-H1[13] (SEQ ID NOS 638-642)	CDR-H2[14] (SEQ ID NOS 643-647)	CDR-H3[15] (SEQ ID NOS 648-652)	Белок VH (SEQ ID NOS 653-657)	VL GL	CDR-L1[16] (SEQ ID NOS 658-662)	CDR-L2[17] (SEQ ID NOS 663-667)	CDR-L3[18] (SEQ ID NOS 668-672)	Белок VL (SEQ ID NOS 673-677)
MAB11-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 14)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB12-IgG4	VH 4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID 15)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO 71)	GASSRAT (SEQ ID NO 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB13-IgG4	VH 1-46	YTFGNYYMH (SEQ ID NO 58)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 16)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATISVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB14-IgG4	VH 1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 17)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB15-IgG4	VH 1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 18)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)

[13] Включает CDR-H1, как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

[14] Согласно системе нумерации Кабата.

[15] Согласно системе нумерации IMGT.

[16] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.

[17] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.

[18] Согласно системам нумерации Кабата, Чотия и IMGT.

Фиг. 3JJJ

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведенная в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) TIGIT ABP

Ab	VH GL	CDR-H1[19] (SEQ ID NOS 678-683)	CDR-H2[20] (SEQ ID NOS 684-689)	CDR-H3[21] (SEQ ID NOS 690-695)	Белок VH (SEQ ID NO: 696-701)	VLGL	CDR-L1[22] (SEQ ID NOS 702-707)	CDR-L2[23] (SEQ ID NOS 708-713)	CDR-L3[24] (SEQ ID NOS 714-719)	Белок VL (SEQ ID NO 720-725)
MAB16-IgG4	VH1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 19)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB17-IgG4	VH1-46	YTFPAYYIH (SEQ ID NO 61)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO 44)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 20)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB18-IgG4	VH1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO 44)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 21)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB19-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO 62)	VINPSMGATSYAQKFQG (SEQ ID NO 45)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTLSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 22)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB20-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMGATSYAQKFQG (SEQ ID NO 46)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLASEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 23)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB21-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMGATSYTQKFRG (SEQ ID NO 47)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLASEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO 24)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO 72)	GASTRAT (SEQ ID NO 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 28)

[19] Включает CDR-H1, как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

[20] Согласно системе нумерации Кабата.

[21] Согласно системе нумерации IMGT.

[22] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.

[23] Согласно системам нумерации Кабата и Чотия.

[24] Согласно системам нумерации Кабата, Чотия и IMGT.

Фиг. 3KKK

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 7 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRKFPGNKMEWMGFITYSGSTSY NPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLHSVTTDDTATYSCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGP GTMVTVSS	726
vhCDR1 (SEQ ID NO: 1 из WO2016028656)	SDYWG	727
vhCDR2 (SEQ ID NO: 2 из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	728
vhCDR3 (SEQ ID NO: 3 из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	729
Легкая цепь (SEQ ID NO: 8 из WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLGEAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFCQQYYSGWTFGGGTKVELK	730
vlCDR1 (SEQ ID NO: 4 из WO2016028656)	KASQSIHKNLA	731
vlCDR2 (SEQ ID NO: 5 из WO2016028656)	YANSLQT	732
vlCDR3 (SEQ ID NO: 6 из WO2016028656)	QQYYSGWT	733

Фиг. 3LLL

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 9 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	734
vhCDR1 (WO2016028656)	DYWG	735
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	736
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	737

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 10 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	738
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	739
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	740
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	741

Фиг. 3MMM

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 11 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	742
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	743
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	744
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	745

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 12 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	746
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	747
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	748
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	749

Фиг. 3OOO

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 13 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	750
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	751
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	752
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	753

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 14 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	754
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	755
vhCDR2 из WO2016028656)	GFITYSGSTSYNPSLKS	756
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	757

Фиг. 3PPP

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 15 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	758
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	759
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	760
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	761

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 16 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISVDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	762
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	763
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	764
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	765

Фиг. 3QQQ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 17 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	766
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	767
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	768
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	769

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 18 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	770
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	771
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	772
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	773

Фиг. 3RRR

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 19 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	774
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	775
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	776
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	777

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 20 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	778
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	779
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	780
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	781

Фиг. 3SSS

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 21 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	782
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	783
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	784
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	785

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 22 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	786
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	787
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	788
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	789

Фиг. 3TTT

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 37 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSSAS	790
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	791
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	792
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	793

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 38 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	794
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	795
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	796
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	797

Фиг. 3UUU

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 39 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	798
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	799
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	800
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	801

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 40 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKKLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	802
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	803
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	804
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	805

Фиг. 3VVV

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 41 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGMEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	806
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	807
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	808
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	809

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 42 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	810
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	811
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	812
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	813

Фиг. 3WWW

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 43 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQFPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTADDTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	814
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	815
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	816
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	817

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 44 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	818
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	819
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	820
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	821

Фиг. 3XXX

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 45 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	822
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	823
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	824
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	825

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 46 из WO2016028656)	EVQLQQSGAGLLKPSETLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	826
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	827
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	828
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	829

Фиг. 3YYY

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 47 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPPGTLSLTCSVTGSSIASDYWGWVRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	830
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	831
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	832
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	833

Фиг. 3ZZZ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 23 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGTMVTVSS	834
vhCDR1 (SEQ ID NO: из WO2016028656)	SDYWG	835
vhCDR2 (SEQ ID NO: из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	836
vhCDR3 (SEQ ID NO: из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	837

Фиг. 3AAAA

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 24 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYN PSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	838
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	839
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	840
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	841

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 25 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	842
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	843
vlCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	844
vlCDR3 (из WO2016028656)	QQYYSGWT	845

Фиг. 3BBBB

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 26 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	846
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	847
vlCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	848
vlCDR3 (из WO2016028656)	QQYYSGWT	849

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 27 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	850
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	851
vlCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	852
vlCDR3 (из WO2016028656)	QQYYSGWT	853

Фиг. 3СССС

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 28 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	854
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	855
vlCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	856
vlCDR3 (из WO2016028656)	QQYYSGWT	857

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 29 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	858
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	859
vlCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	860
vlCDR3 (из WO2016028656)	QQYYSGWT	861

Фиг. 3DDDD

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательности	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 30 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	862
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	863
vlCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	864
vlCDR3 (из WO2016028656)	QQYYSGWT	865

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 48 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	866
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	867
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	868
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	869

Фиг. 3EEEE

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 49 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	870
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	871
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	872
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	873

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 50 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	874
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	875
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	876
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	877

Фиг. 3FFFF

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 51 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	878
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	879
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	880
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	881

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 52 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	882
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	883
vlCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	884
vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	885

Фиг. 3GGGG

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 63 из WO2016028656)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISNSGSAS YNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVT VSS	886
vhCDR1 (из WO2016028656)	GYSITSDYAWN	887
vhCDR2 (WO2016028656)	YISNSGSASYNPSLKS	888
vhCDR3 (WO2016028656)	LIYYDYGGAMNF	889

Фиг. 3НННН

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 62 из WO2016028656)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTG SGSGTDFTFTISSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGTKLEIK	890
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQGVSTTVA	891
vlCDR2 (WO2016028656)	SASYRYT	892
vlCDR3 (WO2016028656)	QHYYSTPWT	893
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YASNLQT	894
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YASSLQT	895
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YASTLQT	896
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YATTLQT	897
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YASYLQT	898
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YANQLQT	899
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YAGSLQT	900
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YASQLQT	901
вариант vlCDR2 (WO2016028656)	YADSLQT	902

Фиг. 3IIII

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 62 из WO2016028656)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTG SGSGTDFTFTISSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGTKLEIK	903
vlCDR1 (из WO2016028656)	KASQGVSTTVA	904
vlCDR2 (WO2016028656)	SASYRYT	905
vlCDR3 (WO2016028656)	QHYYSTPWT	906
вариант vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGFT	907
вариант vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGYT	908
вариант vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGIT	909
вариант vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGVT	910
вариант vlCDR3 (WO2016028656)	QQYYSGLT	911

Фиг. 3JJJJ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 63 из WO2016028656)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISNSGSASYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVTVSS	912
vhCDR1 (из WO2016028656)	GYSITSDYAWN	913
vhCDR2 (WO2016028656)	YISNSGSASYNPSLKS	914
vhCDR3 (WO2016028656)	LIYYDYGGAMNF	915
вариант vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTFEGYFDF	916
вариант vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTYEGYFDF	917
вариант vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTIEGYFDF	918
вариант vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTVEGYFDF	919
вариант vHCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTLEGYFDF	920

Фиг. 3KKKK

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 94 из WO2016028656)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEK FKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	921
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	922
vhCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDGAKYNEKFK	923
vhCDR3 (WO2016028656)	GPYGWYFDV	924
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNrGAKYNEKFG	925
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNlGAKYNEKFG	926
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNkGAKYNEKFG	927
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNfGAKYNEKFG	928
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNsGAKYNEKFG	929
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNyGAKYNEKFG	930
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNvGAKYNEKFG	931
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDrAKYNEKFKG	932
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDnAKYNEKFKG	933
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDqAKYNEKFKG	934
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDeAKYNEKFKG	935
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDlAKYNEKFKG	936
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDkAKYNEKFKG	937
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDsAKYNEKFKG	938
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDyAKYNEKFKG	939
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDvAKYNEKFKG	940

Фиг. 3LLLL

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 94 из WO2016028656)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSG SGTQFSLKINSLQPEDFGTYYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	941
vlCDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	942
vlCDR2 (WO2016028656)	NAKTLAE	943
vlCDR3 (WO2016028656)	QHHFGSPLT	944
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	AAKTLAE	945
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	YAKTLAE	946
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	WAKTLAE	947
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	SAKTLAE	948
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	TAKTLAE	949
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	IAKTLAE	950
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	VAKTLAE	951
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NNKTLAE	952
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NIKTLAE	953
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NLLTLAE	954
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NTKTLAE	955
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NVKTLAE	956

Фиг. 3MMMM

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 124 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYS QKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	957
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMHW	958
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQ	959
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	960

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 125 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYS QKFQGRVTLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	961
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	962
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQ	963
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	964

Фиг. 3NNNN

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 126 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	965
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	966
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQ	967
vhCDR3 (SEQ ID NO: 13 из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	968

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 127 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTSDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	969
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	970
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	971
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	972

Фиг. 3OOOO

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 128 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYA QKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	973
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	974
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	975
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	976

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 129 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	977
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	978
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	979
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	980

Фиг. 3PPPP

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 130 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	981
vlCDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	982
vlCDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	983
vlCDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	984

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 131 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAE GVPSRFSGSGSGTQFTLTISSLQPEDFATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	985
vlCDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	986
vlCDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	987
vlCDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	988

Фиг. 3QQQQ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 132 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	989
vlCDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	990
vlCDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	991
vlCDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	992

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 133 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTQFTLTISSLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	993
vlCDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	994
vlCDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	995
vlCDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	996

Фиг. 3RRRR

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 129 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYAQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	997
вариант vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQG	998
вариант vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQG	999

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 129 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYAQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	1000
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGAYFDV	1001
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGDYFDV	1002
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGEYFDV	1003
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGFYFDV	1004
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGGYFDV	1005
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGIYFDV	1006
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGKYFDV	1007
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGNYFDV	1008
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGQYFDV	1009
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGRYFDV	1010
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGSYFDV	1011
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGTYFDV	1012
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGVYFDV	1013
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGYYFDV	1014

Фиг. 3SSSS

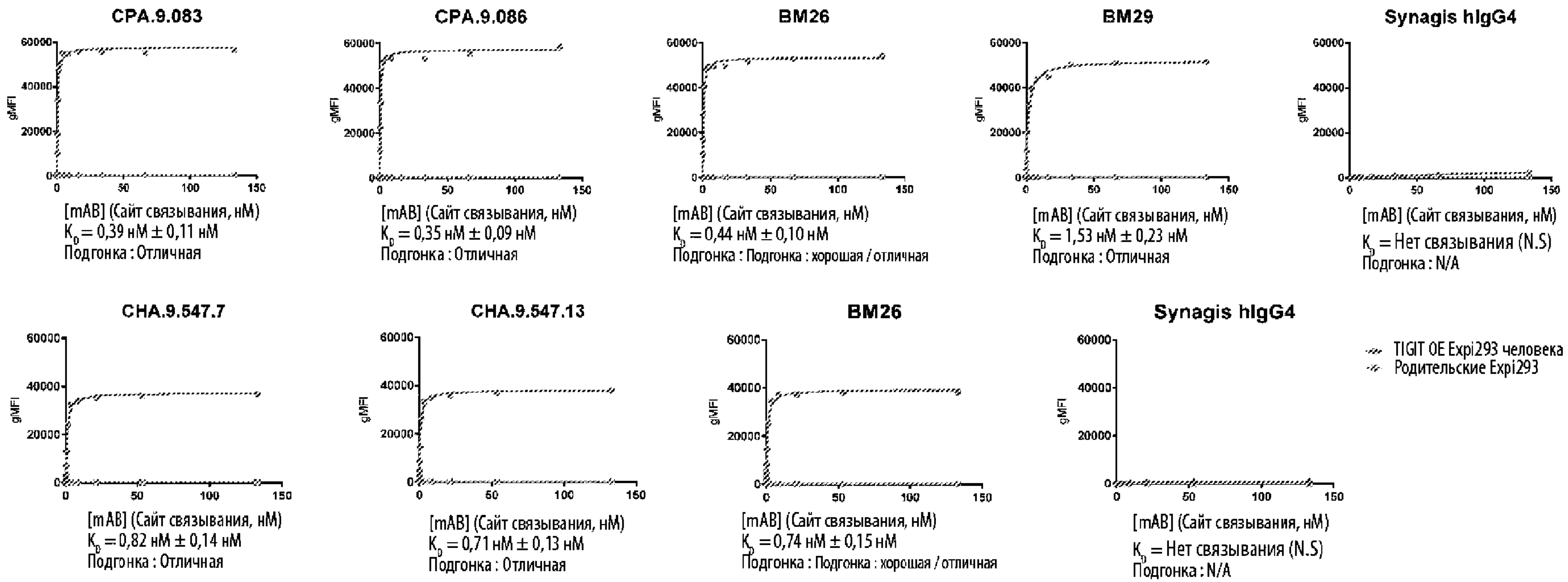
Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
VH 18G10 (SEQ ID NO: 136 из WO2016028656)	QVQLMESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFPLTSYTVHWVRQPPGKGLEWIGAIWSSGSTDYNSA LKSRLNINRDSSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYFCTKSGWAFFDYWGQGVMVTVSS	1015
VL 18G10 (SEQ ID NO: 137 из WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCIASQNIYKSLAWYQLKLGEAPKLLIYNANSLQAGIPSRFSG SGSGTDFALTISGLQPEDVATYFCQQYSGGYTFGAGTKLELK	1016

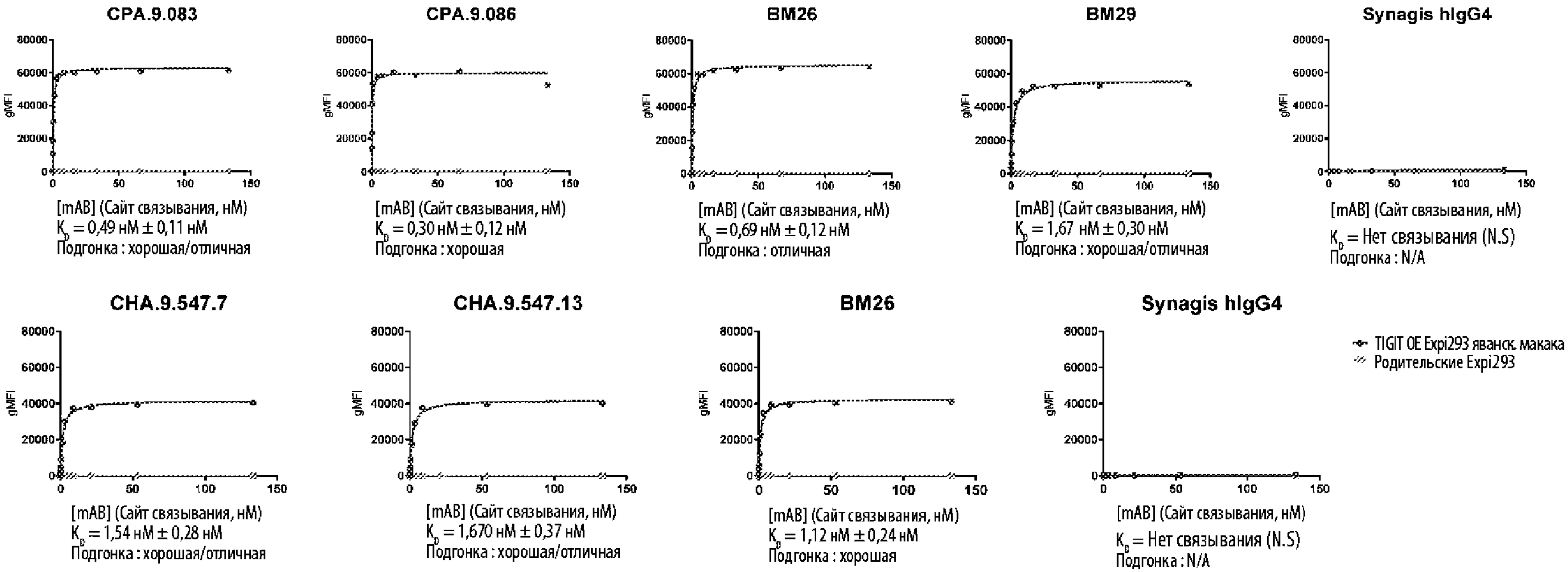
Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведенная в данном документе)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
VH 11A11 (SEQ ID NO: 138 из WO2016028656)	EVQLVESGGDLVQPGRSLKISCVASGFTFSDYYMAWVRLAPQKGLEWVASISYEGSRTHYGD SVRGRFIISRDNPKNILYLQMNSLGSEDTATYFCARHTGTLDWLVYWGQGTLVIVSS	1017.
VL 11A11 (SEQ ID NO: 139 из WO2016028656)	NIVMAQSPKSMSISAGDRVTMNCKASQNVDNNIAWYQQKPGQSPKLLIFYASNRYSGVPDR FTGGGYGTDFTLTIKSVQAEDAAFYYCQRIYNFPTFGSGTKLEIK	1018

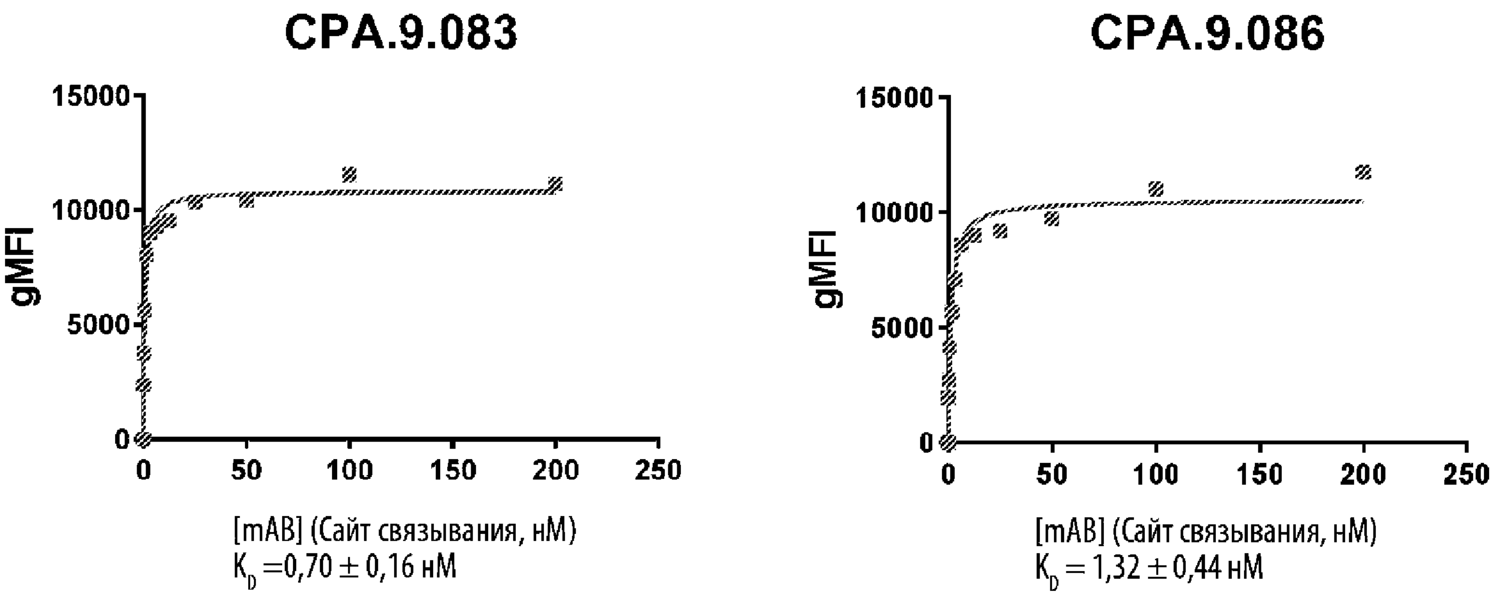
Фиг. 4A


CPA.9.083
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,39 нМ ± 0,11 нМ
Подгонка : Отличная
CPA.9.086
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,35 нМ ± 0,09 нМ
Подгонка : Отличная
BM26
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,44 нМ ± 0,10 нМ
Подгонка : Подгонка : хорошая / отличная
BM29
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 1,53 нМ ± 0,23 нМ
Подгонка : Отличная
Synagis hIgG4
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = Нет связывания (N.S)
Подгонка : N/A
CHA.9.547.7
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,82 нМ ± 0,14 нМ
Подгонка : Отличная
CHA.9.547.13
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,71 нМ ± 0,13 нМ
Подгонка : Отличная
BM26
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,74 нМ ± 0,15 нМ
Подгонка : Подгонка : хорошая / отличная
Synagis hIgG4
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = Нет связывания (N.S)
Подгонка : N/A
gMFI
TIGIT OE Expi293 человека
Родительские Expi293

Фиг. 4B


CPA.9.083
gMFI
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,49 нМ ± 0,11 нМ
Подгонка : хорошая/отличная
CPA.9.086
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,30 нМ ± 0,12 нМ
Подгонка : хорошая
BM26
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 0,69 нМ ± 0,12 нМ
Подгонка : отличная
BM29
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 1,67 нМ ± 0,30 нМ
Подгонка : хорошая/отличная
Synagis hIgG4
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = Нет связывания (N.S)
Подгонка : N/A
CHA.9.547.7
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 1,54 нМ ± 0,28 нМ
Подгонка : хорошая/отличная
CHA.9.547.13
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 1,670 нМ ± 0,37 нМ
Подгонка : хорошая/отличная
BM26
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 1,12 нМ ± 0,24 нМ
Подгонка : хорошая
Synagis hIgG4
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = Нет связывания (N.S)
Подгонка : N/A
TIGIT OE Expi293 яванск. макака
Родительские Expi293

Фиг. 4C


CPA.9.083
15000
10000
5000
0
gMFI
0
50
100
150
200
250
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D =0,70 ± 0,16 нМ
CPA.9.086
15000
10000
5000
0
gMFI
0
50
100
150
200
250
[mAB] (Сайт связывания, нМ)
K_D = 1,32 ± 0,44 нМ

Фиг. 5А

CHA.7.518.1

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	1019
vhCDR1	GYTFTDYN	1020
vhCDR2	IYPYIGGS	1021
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1022
Полноразмерная HC (IgG4(S241P)) Полноразмерная HC для CHA.7.518.1.H4(S241P)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1023
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	1024
vlCDR1	ENIYSN	1025
vlCDR2	EAT	1026
vlCDR3	QHFWGTPYT	1027
Полноразмерная легкая цепь для CHA.7.518.1.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1028

Фиг. 5B

CHA.7.538.1.2

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS	1029
vhCDR1	GYAFTNYL	1030
vhCDR2	INPGSGGI	1031
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	1032
Полноразмерная HC (IgG4 (S241P) Полноразмерная HC для CHA.7.538.1.2. H4(S241P)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1033
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK	1034
vlCDR1	QSVRIA	1035
vlCDR2	LAS	1036
vlCDR3	LQHWNYPYT	1037
Полноразмерная легкая цепь для CHA.7.518.1.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1038

Фиг. 5C

Из Zhu (WO 2017/041004)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 5 из WO 2017/041004)	EVQLQQSGAELVRSGASVKMSCKVNDYTFTNYNMHWLRQTPGQGLEWIGYIYPGNGDTNY NQKFKGKATLTADTSSSTAYMQIISLTSEDPAVYFCARQGIHYYYIDVWGAGTTVTVSSG	1039
vhCDR1 (SEQ ID NO: 6 из WO 2017/041004)	DYTFTNYNMH	1040
vhCDR2 (SEQ ID NO: 7 из WO 2017/041004)	YIYPGNGDTNYNQ	1041
vhCDR3 (SEQ ID NO: 8 из WO 2017/041004)	QGIHYYYIDV	1042
Легкая цепь (SEQ ID NO: 3 из WO 2017/041004)	DIEMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSIRDYLHWYQQKSHESPRLLIKYVSQSISGIPS RFSGSGSGSEFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHSLPLTFGSGTKLEIKRTV	1043
vlCDR1 (SEQ ID NO: 9 из WO 2017/041004)	RASQSIRDYLH	1044
vlCDR2 (SEQ ID NO: 10 из WO 2017/041004)	YVSQSIS	1045
vlCDR3 (SEQ ID NO: 11 из WO 2017/041004)	QNGHSLPLT	1046

Фиг. 5D

Из Zhu (WO 2017/041004)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 32 из WO 2017/041004)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSDWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTEY NQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARGSSGSWFAYWGQGTLVTVSA	1047
vhCDR1 (SEQ ID NO: 34 из WO 2017/041004)	SDWMH	1048
vhCDR2 (SEQ ID NO: 35 из WO 2017/041004)	YINPSTGYTEYNQKFKD	1049
vhCDR3 (SEQ ID NO: 36 из WO 2017/041004)	GSSGSWFAY	1050
Легкая цепь (SEQ ID NO: 33 из WO 2017/041004)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPA RFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK	1051
vlCDR1 (SEQ ID NO: 37 из WO 2017/041004)	RASQSVSTSSYSYMH	1052
vlCDR2 (SEQ ID NO: 38 из WO 2017/041004)	YASNLES	1053
vlCDR3 (SEQ ID NO: 39 из WO 2017/041004)	QHSWEIPYT	1054

Фиг. 5E

Из Zhu (WO 2017/041004)

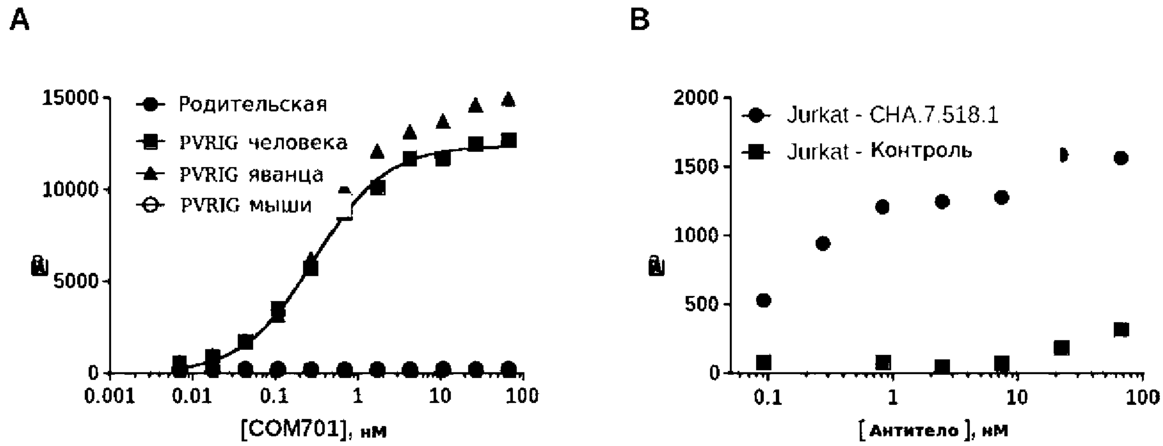
Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 32 из WO 2017/041004)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSDWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTEY NQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARGSSGSWFAYWGQGTLVTVSA	1055
vhCDR1 (SEQ ID NO: 34 из WO 2017/041004)	SDWMH	1056
vhCDR2 (SEQ ID NO: 35 из WO 2017/041004)	YINPSTGYTEYNQKFKD	1057
vhCDR3 (SEQ ID NO: 36 из WO 2017/041004)	GSSGSWFAY	1058
Легкая цепь (SEQ ID NO: 40 из WO 2017/041004)	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLNSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLD SGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGGTKLEIK	1059
vlCDR1 (SEQ ID NO: 41 из WO 2017/041004)	KSSQSLLNSDGKTYLN	1060
vlCDR2 (SEQ ID NO: 42 из WO 2017/041004)	LVSKLDS	1061
vlCDR3 (SEQ ID NO: 43 из WO 2017/041004)	WQGTHFPRT	1062

Фиг. 5F

Из WO 2018/017864 (антитело 334M5)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 30 из WO 2018/017864)	EVQLQQSVAELVRPGTSVTISCKASGYTFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGGDYPNY NEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSSVYFCTRGYFDVWGAGTTVTVSS	1063
vhCDR1 (SEQ ID NO: 31 из WO 2018/017864)	TNYWLG	1064
vhCDR2 (SEQ ID NO: 32 из WO 2018/017864)	DIFPGGDYPNYNEKFKG	1065
vhCDR3 (SEQ ID NO: 33 из WO 2018/017864)	TRGYFDV	1066
Легкая цепь (SEQ ID NO: 25 из WO 2018/017864)	DIQMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSENQKNYLAWFQQKPGQPPKMLIYGASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPFTFGSGTKLEIKR	1067
vlCDR1 (SEQ ID NO: 26 из WO 2018/017864)	KSSQSLLNSENQKNYLA	1068
vlCDR2 (SEQ ID NO: 27 из WO 2018/017864)	GASTRES	1069
vlCDR3 (SEQ ID NO: 28 из WO 2018/017864)	QNDHSYP	1070

Фиг. 6



Тип клеток	CHA.7.518.1 K_D (нМ)
Клетки PVRIG OE человека	0,30 ± 0,02
Клетки PVRIG OE яванца	0,35 ± 0,02
Клетки PVRIG OE мыши	Нет связывания
Клетки Jurkat	0,15 ± 0,09

Фиг. 7A

Пембролизумаб (анти-PD1 hIgG4)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVLSGGGFVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPERRLVWVATITGGGRNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTL YLQMSSLRSEDTAMYYCTRQGYDGYTWFAYWGQGTLVTVSS	1071
vhCDR1	GFTFSSYA	1072
vhCDR2	ITGGGRNT	1073
vhCDR3	TRQGYDGYTWFAY	1074
Полноразмерная HC	EVQLVLSGGGFVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPERRLVWVATITGGGRNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTL YLQMSSLRSEDTAMYYCTRQGYDGYTWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1075
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDNSGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNPGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPM EEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTELEIKR	1076
vlCDR1	ESVDNSGISF	1077
vlCDR2	AAS	1078
vlCDR3	QQSKEVPWT	1079
Полноразмерная легкая цепь	DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVDNSGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNPGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPM EEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTELEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1080

Фиг. 7B

Пембролизумаб (анти-PD1 из WO2016028656)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Полноразмерная HC (SEQ ID NO: 33 из WO2016028656)	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRV TLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	1081
Полноразмерная легкая цепь (SEQ ID NO: 34 из WO2016028656)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1082

Фиг. 7С

Ниволумаб (анти-PD1 hIgG4)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS	1083
vhCDR1	GITFSNSG	1084
vhCDR2	IWYDGSKR	1 085
vhCDR3	ATNDDY	1086
Полноразмерная НС	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	1087
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKR	1088
vlCDR1	QSVSSY	1089
vlCDR2	DAS	1090
vlCDR3	QQSSNWPRT	1091
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1092

Фиг. 7D

Ниволумаб (анти-PD1 из WO2016028656)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Полноразмерная тяжелая цепь (SEQ ID NO: 35 из WO2016028656)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	1093
Полноразмерная легкая цепь (SEQ ID NO: 36 из WO2016028656)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1094

Фиг. 7E

Цемиплимаб (REGN2810; анти-PD1)

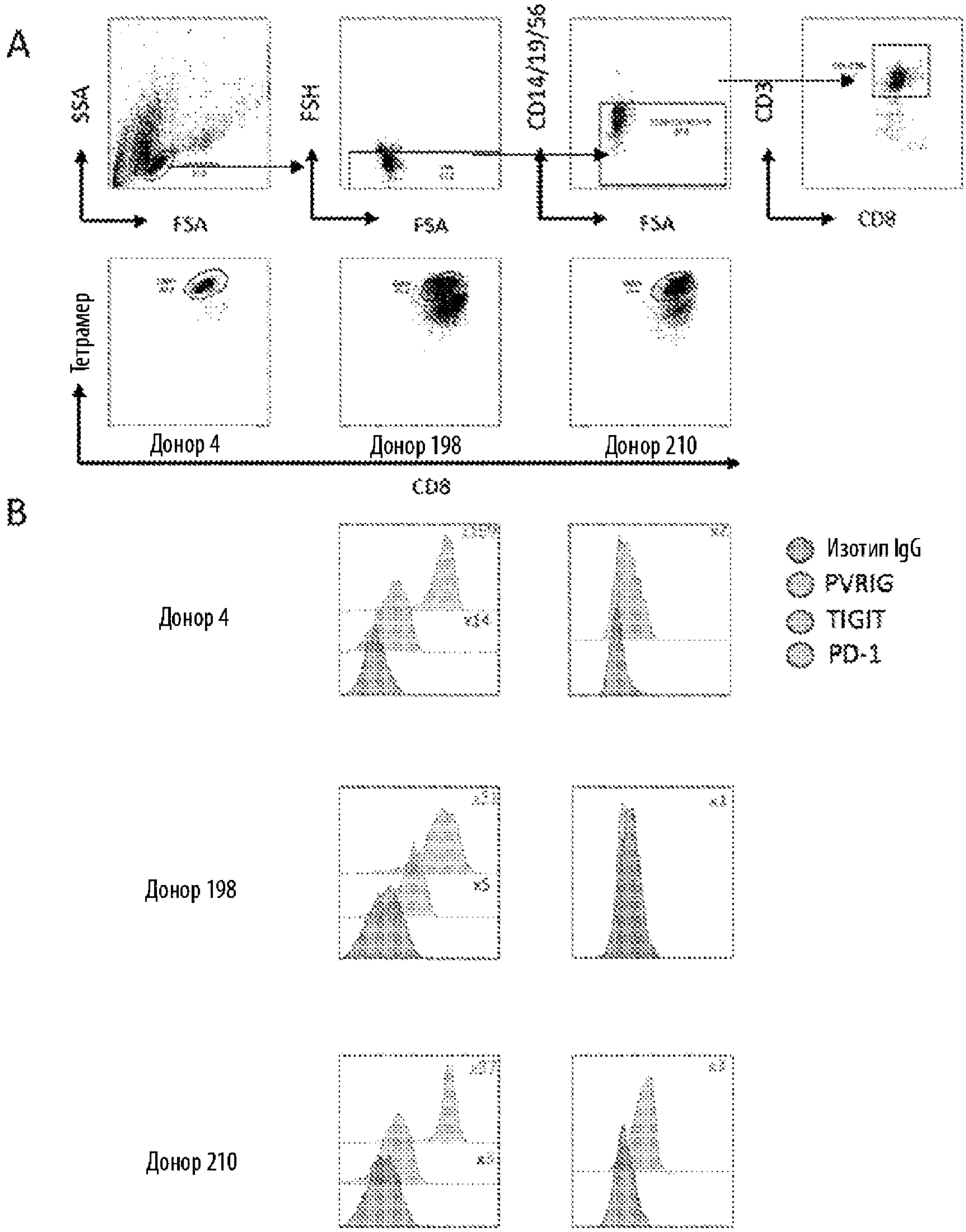
Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh) (SEQ ID NO: 1 из US20170174779)	EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDTYF ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTLVTVSS	1095
vhCDR1 (SEQ ID NO: 3 из US20170174779)	GFTFSNFG	1096
vhCDR2 (SEQ ID NO: 4 из US20170174779)	ISGGGRDT	1097
vhCDR3 (SEQ ID NO: 5 из US20170174779)	VKWGNIYFDY	1098
Вариабельный домен легкой цепи (vl) (SEQ ID NO: 2 из US20170174779)	DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRASLSINTFLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPS RFSGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFR	1099
vlCDR1 (SEQ ID NO: 6 от US20170174779)	LSINTF	1100
vlCDR2 (SEQ ID NO: 7 из US20170174779)	AAS	1101
vlCDR3 (SEQ ID NO: 8 из US20170174779)	QQSSNTPFT	1102

Фиг. 7F

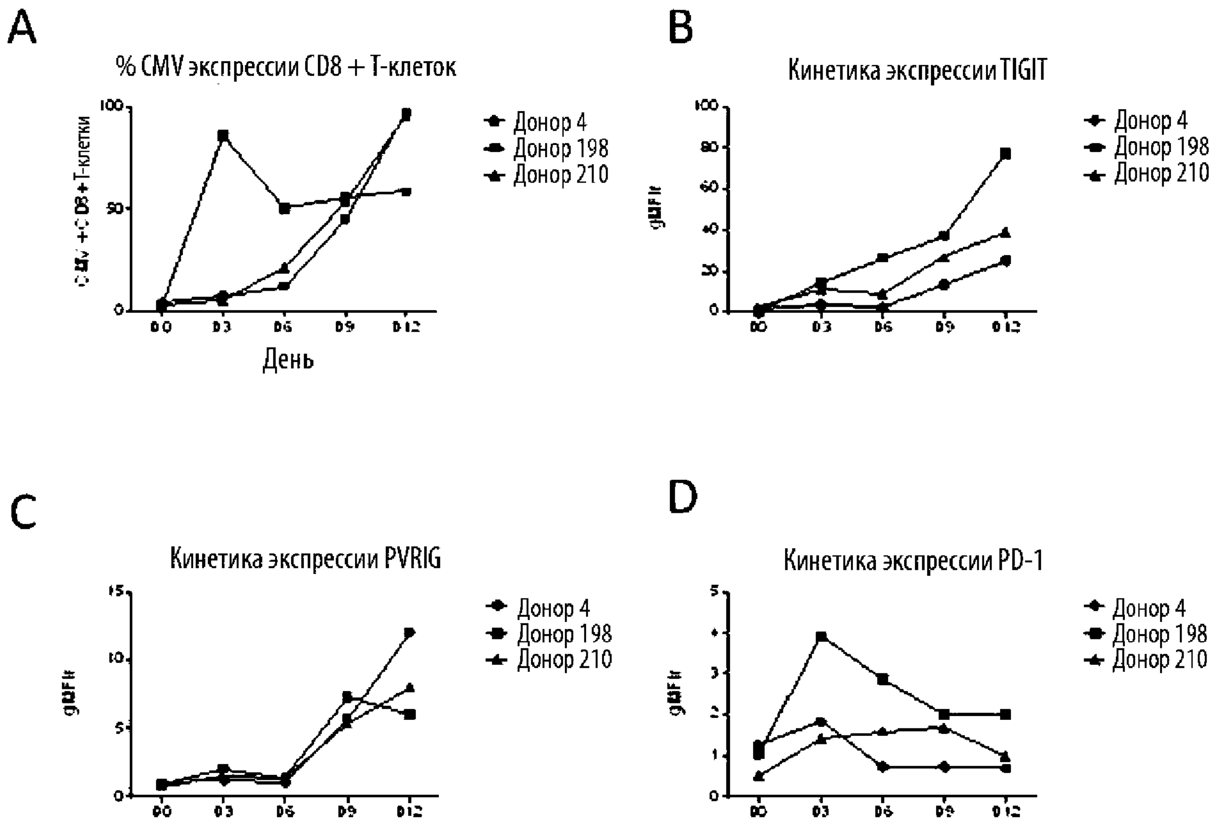
Цемиплимаб (REGN2810; анти-PD1)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Полноразмерная тяжелая цепь (SEQ ID NO: 9 из US20170174779)	EVQLLESGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDTYFADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWGNIYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	1103
Полноразмерная легкая цепь (SEQ ID NO: 10 из US20170174779)	DIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRASLSINTFLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGSGSGTDFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1104

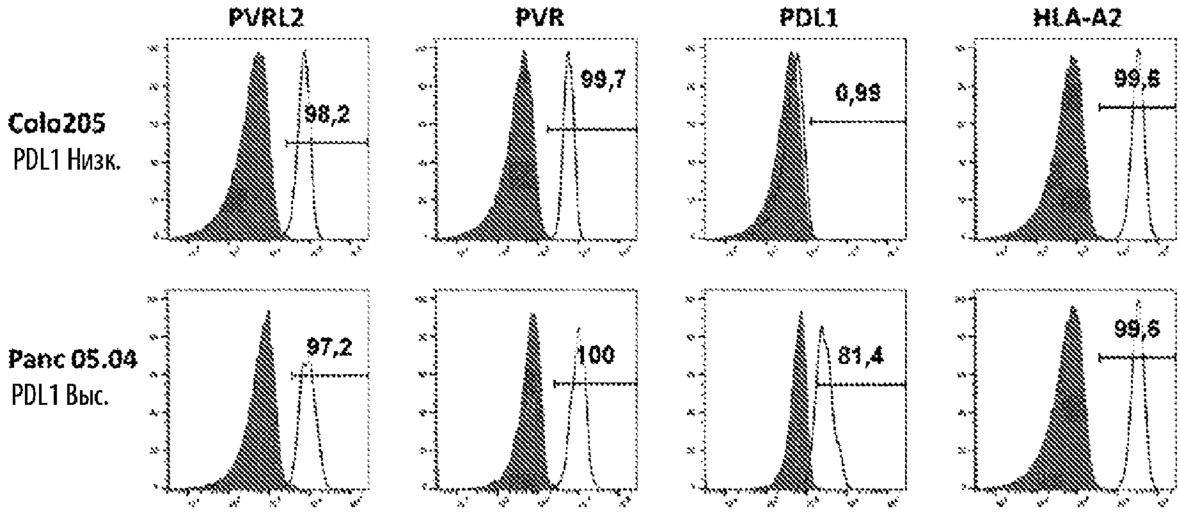
Фиг. 8


A
SSA
FSA
FSH
FSA
CD14/19/56
FSA
CD3
CD8
Тетрамер
Донор 4
Донор 198
Донор 210
CD8
B
Донор 4
Донор 198
Донор 210
Изотип IgG
PVRIG
TIGIT
PD-1

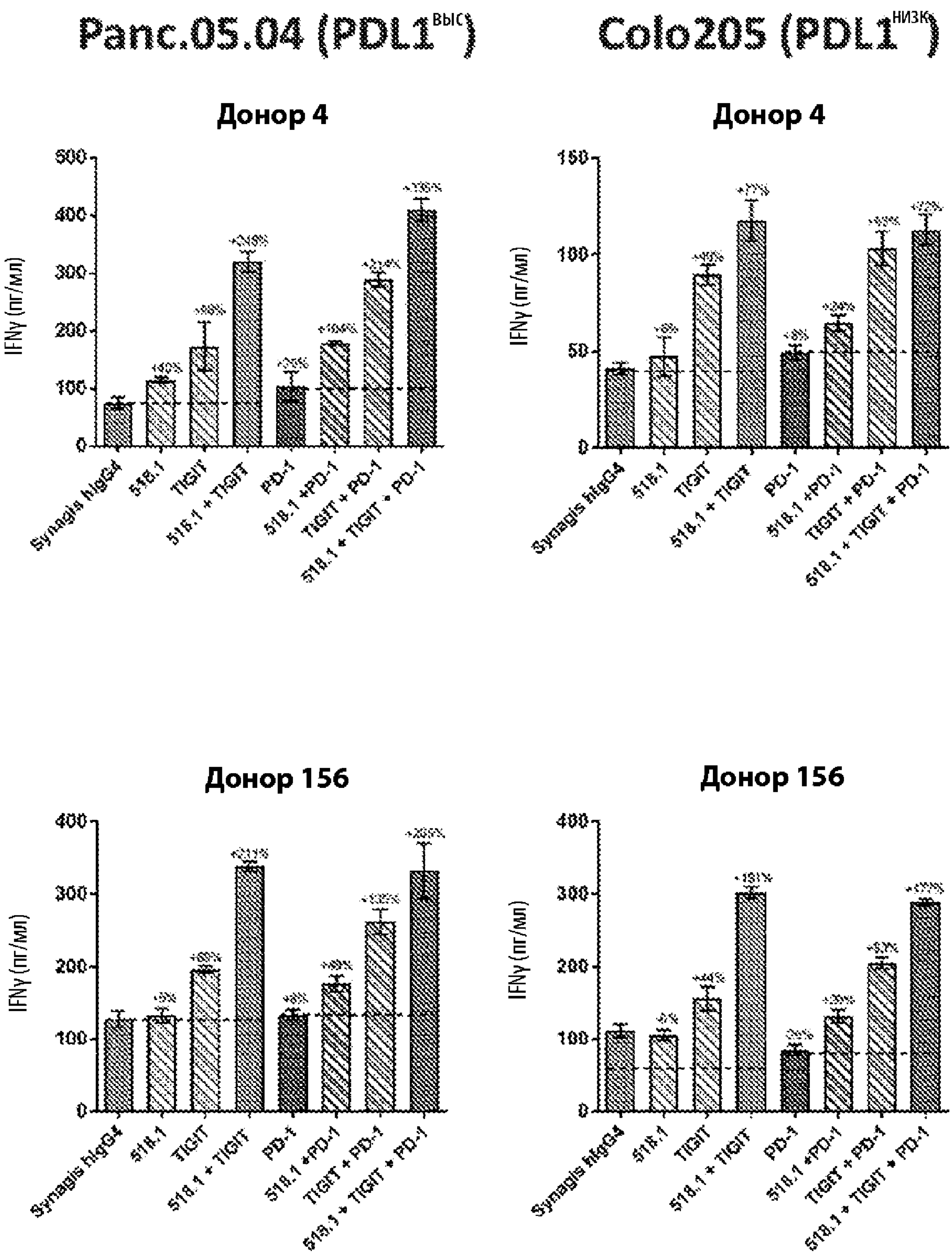
Фиг. 9


A
% CMV экспрессии CD8 + T-клеток
CMV +CD8+T-клетки
100
50
0
D0
D3
D6
D9
D12
День
Донор 4
Донор 198
Донор 210
B
Кинетика экспрессии TIGIT
gMFIr
100
80
60
40
20
0
D0
D3
D6
D9
D12
Донор 4
Донор 198
Донор 210
C
Кинетика экспрессии PVRIG
gMFIr
15
10
5
0
D0
D3
D6
D9
D12
Донор 4
Донор 198
Донор 210
D
Кинетика экспрессии PD-1
gMFIr
5
4
3
2
1
0
D0
D3
D6
D9
D12
Донор 4
Донор 198
Донор 210

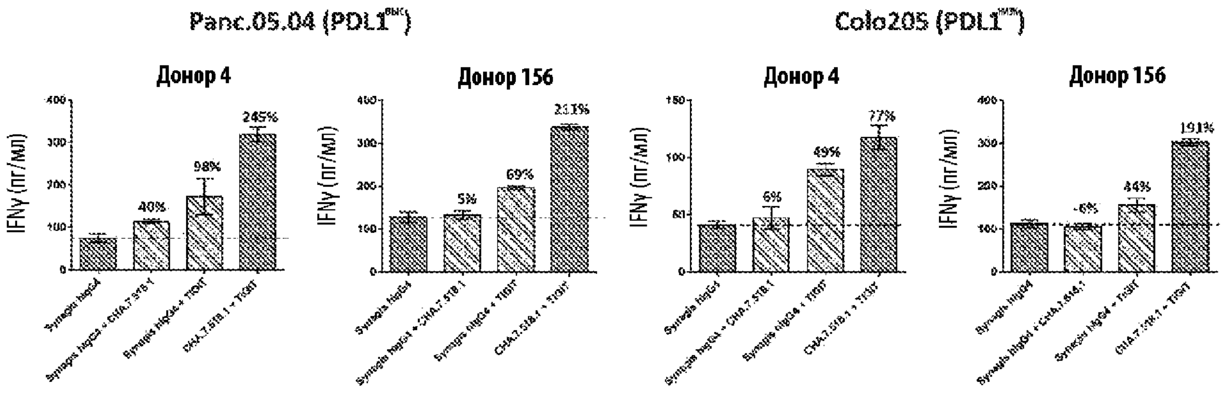
Фиг. 10


PVRL2
PVR
PDL1
HLA-A2
Colo205
PDL1 Низк.
98,2
99,7
0,99
99,6
Panc 05.04
PDL1 Выс.
97,2
100
81,4
99,6

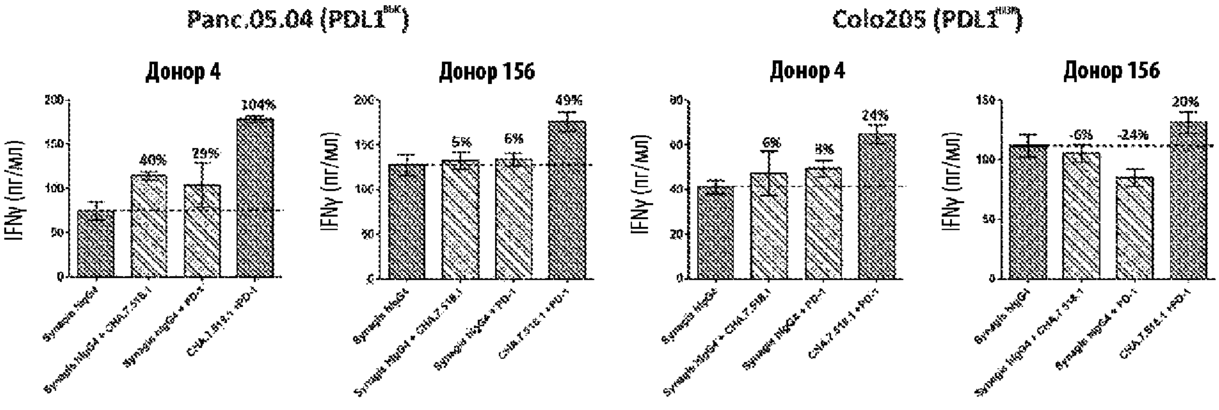
Фиг. 11A


Panc.05.04 (PDL1выс)
Colo205 (PDL1низк)
Донор 4
Донор 4
Донор 156
Донор 156
IFNγ (пг/мл)
Synagis higG4
518.1
TIGIT
518.1 + TIGIT
PD-1
518.1 +PD-1
TIGIT + PD-1
518.1 + TIGIT + PD-1

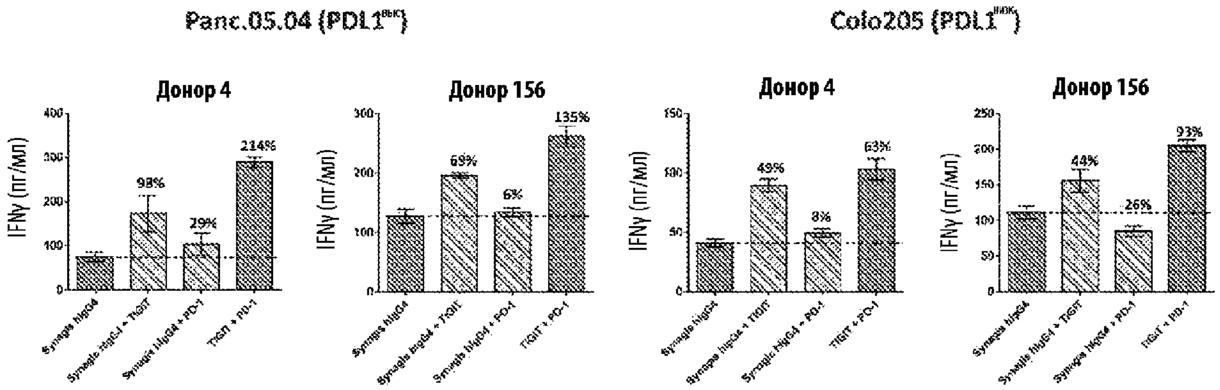
Фиг. 11B


Panc.05.04 (PDL1^{выс})
Colo205 (PDL1^{низ})
Донор 4
Донор 156
Донор 4
Донор 156
IFNγ (пг/мл)
245%
98%
40%
233%
69%
5%
77%
49%
6%
191%
44%
-6%
Synagis hIgG4
Synagis hIgG4 + CHA.7.518.1
Synagis hIgG4 + TIGIT
CHA.7.518.1 + TIGIT

Фиг. 11С

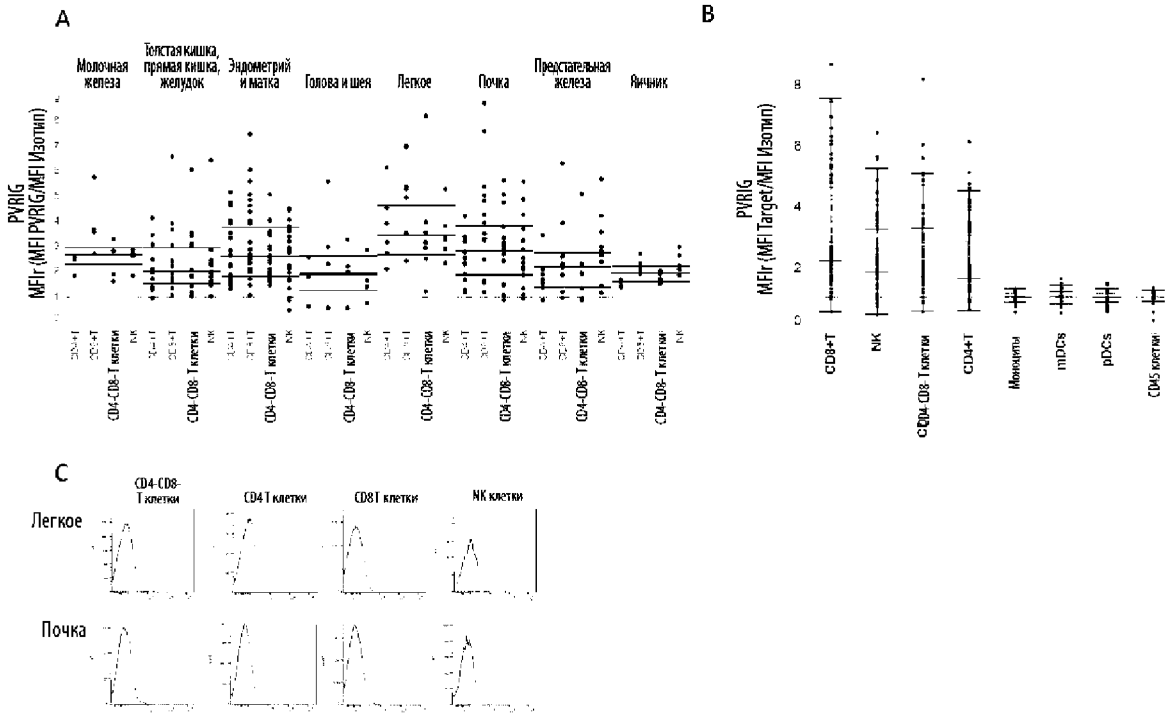

Panc.05.04 (PDL1^низк)
Colo205 (PDL1^низк)
Донор 4
Донор 156
Донор 4
Донор 156
IFNγ (пг/мл)
40%
29%
104%
5%
6%
49%
6%
8%
24%
-6%
-24%
20%

Фиг. 11D

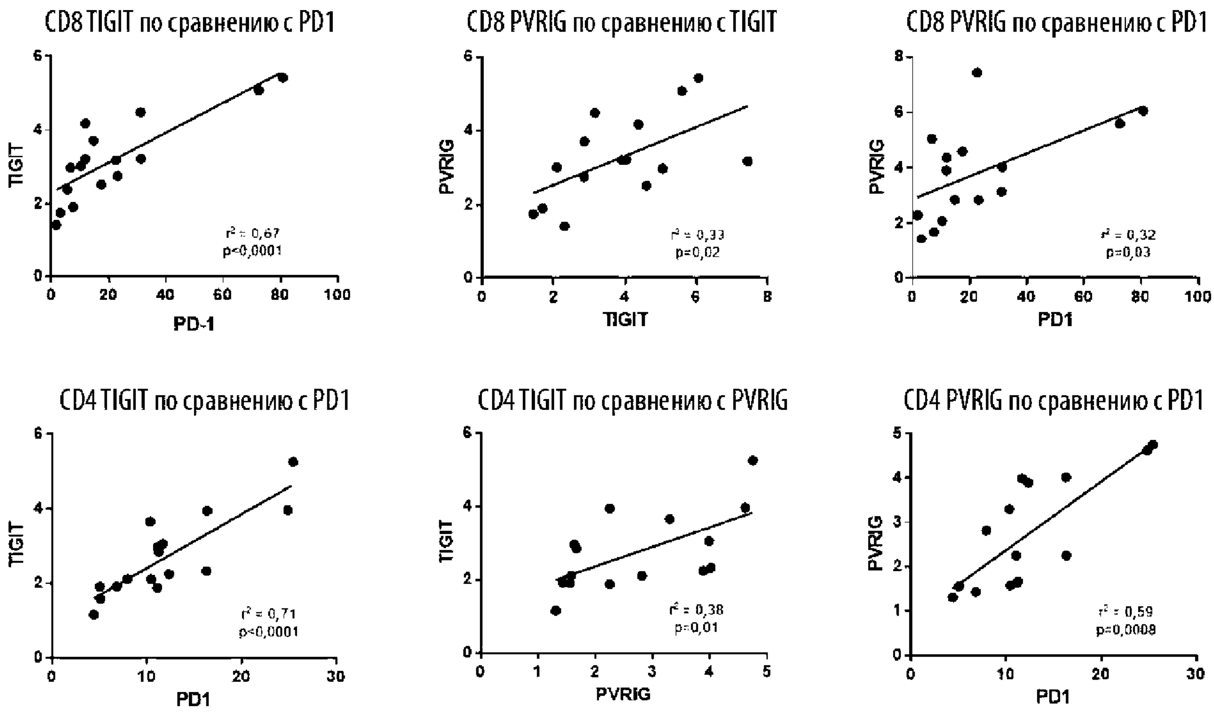


Panc.05.04 (PDL1^выс)
Colo205 (PDL1^низк)
Донор 4
Донор 156
Донор 4
Донор 156
IFNγ (пг/мл)
98%
29%
214%
69%
6%
135%
49%
8%
63%
44%
26%
93%
Synagis hIgG4
Synagis hIgG4 + TIGIT
Synagis hIgG4 + PD-1
TIGIT + PD-1

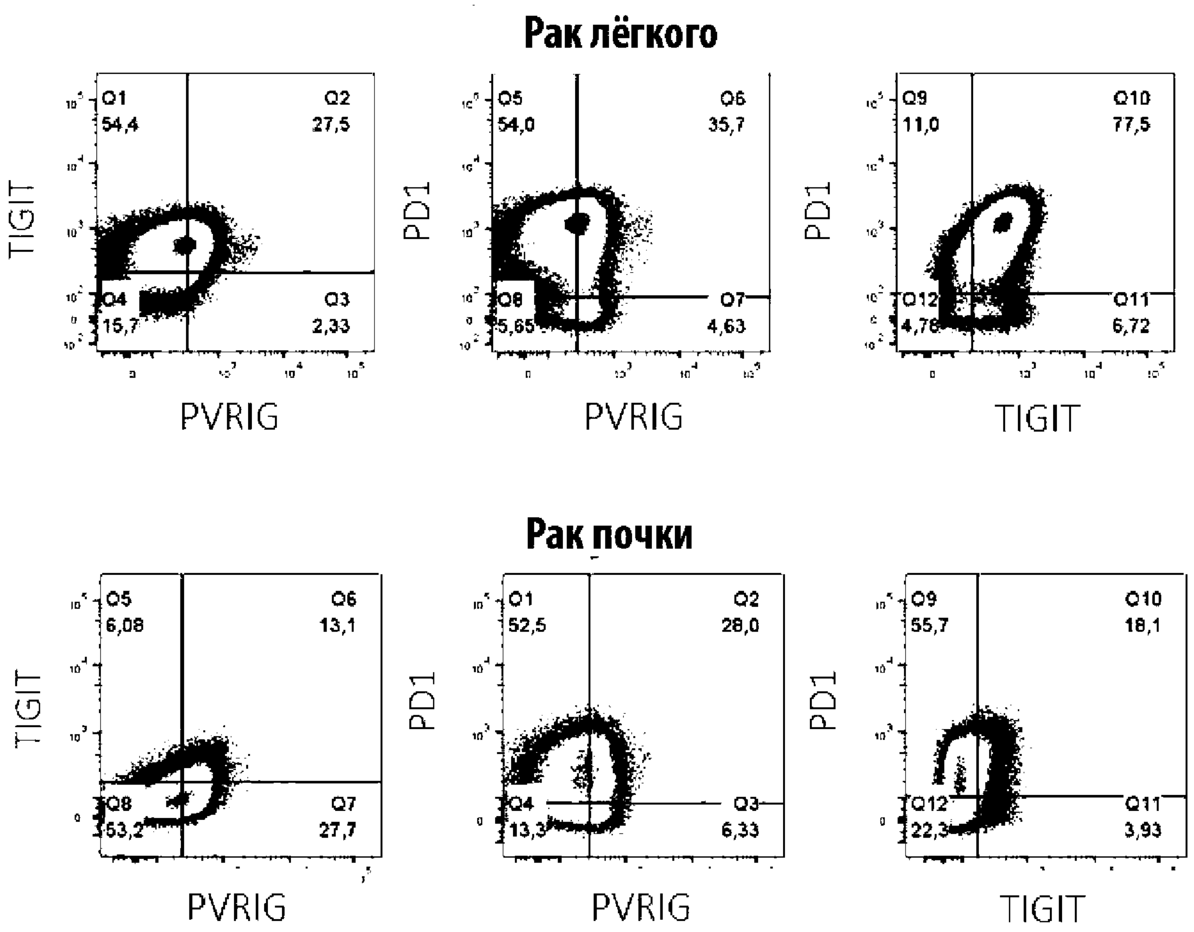
Фиг. 12


A
Молочная железа
Толстая кишка, прямая кишка, желудок
Эндометрий и матка
Голова и шея
Легкое
Почка
Предстательная железа
Яичник
PVRIG
MFIr (MFI PVRIG/MFI Изотип)
CD4-CD8-T клетки
B
PVRIG
MFIr (MFI Target/MFI Изотип)
CD8+T
NK
CD4-CD8-T клетки
CD4+T
Моноциты
mDCs
pDCs
CD45 клетки-
C
CD4-CD8-T клетки
CD4 T клетки
CD8 T клетки
NK клетки
Легкое
Почка

Фиг. 13

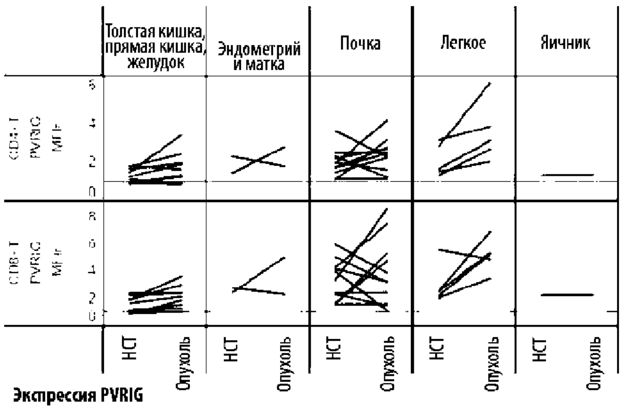

CD8 TIGIT по сравнению с PD1
TIGIT
PD-1
r² = 0,67
p<0,0001
CD8 PVRIG по сравнению с TIGIT
PVRIG
TIGIT
r² = 0,33
p=0,02
CD8 PVRIG по сравнению с PD1
PVRIG
PD1
r² = 0,32
p=0,03
CD4 TIGIT по сравнению с PD1
TIGIT
PD1
r² = 0,71
p<0,0001
CD4 TIGIT по сравнению с PVRIG
TIGIT
PVRIG
r² = 0,38
p=0,01
CD4 PVRIG по сравнению с PD1
PVRIG
PD1
r² = 0,59
p=0,0008

Фиг. 14


Рак лёгкого
TIGIT
Q1
54,4
Q2
27,5
Q4
15,7
Q3
2,33
PVRIG
PD1
Q5
54,0
Q6
35,7
Q8
5,65
Q7
4,63
PVRIG
PD1
Q9
11,0
Q10
77,5
Q12
4,76
Q11
6,72
TIGIT
Рак почки
TIGIT
Q5
6,08
Q6
13,1
Q8
53,2
Q7
27,7
PVRIG
PD1
Q1
52,5
Q2
28,0
Q4
13,3
Q3
6,33
PVRIG
PD1
Q9
55,7
Q10
18,1
Q12
22,3
Q11
3,93
TIGIT

Фиг. 15

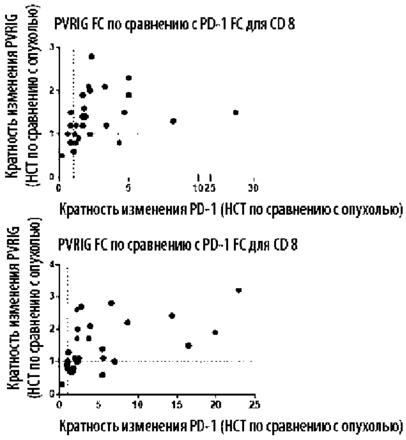
A



Экспрессия PVRIG

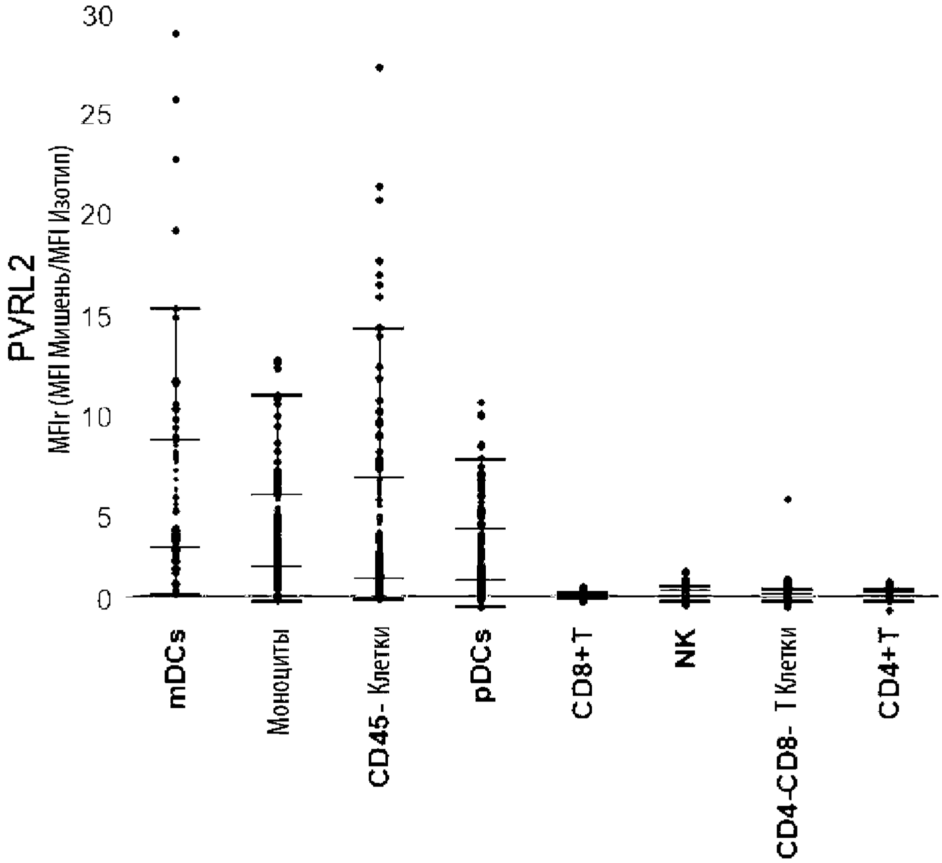
CD4 T клетки	НСТ по сравнению с опухолью	0,0045
CD8 T клетки	НСТ по сравнению с опухолью	0,025

B

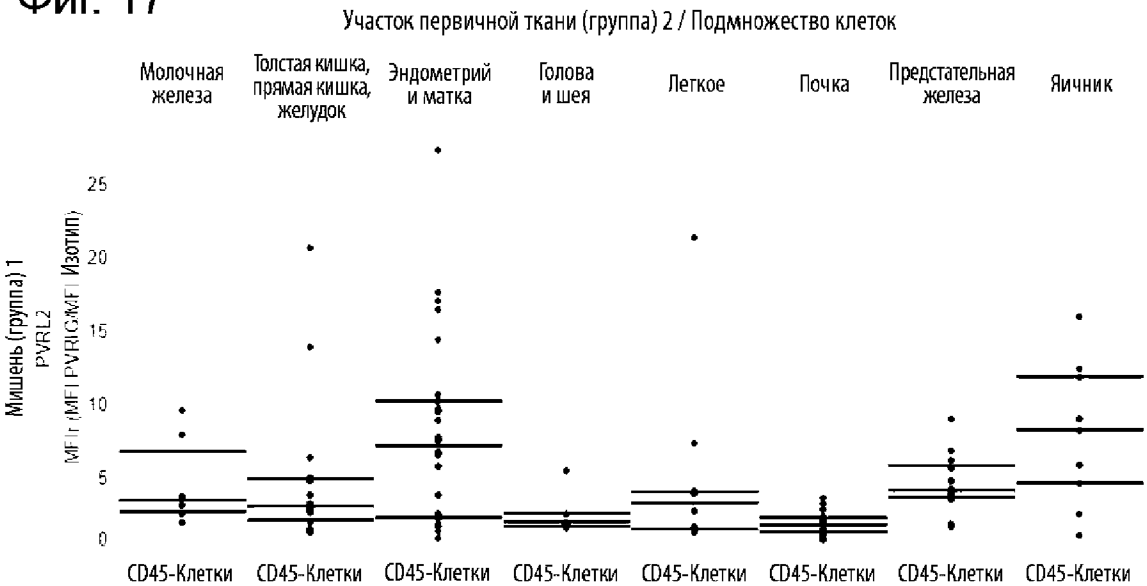


CD4 T клетки	PVRIG FC по сравнению с PD-1 FC	0.5331	0,0035
CD8 T клетки	PVRIG FC по сравнению с PD-1 FC	0.6253	0,0004

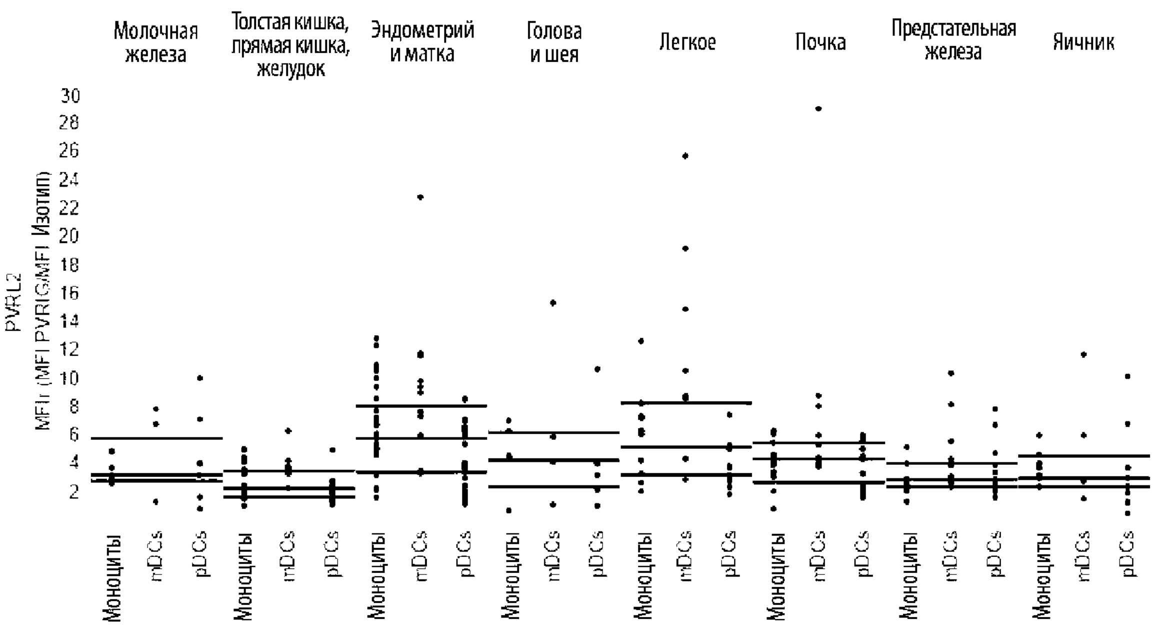
Фиг. 16


PVRL2
MFIr (MFI Мишень/MFI Изотип)
30
25
20
15
10
5
0
mDCs
Моноциты
CD45- Клетки
pDCs
CD8+T
NK
CD4-CD8- T Клетки
CD4+T

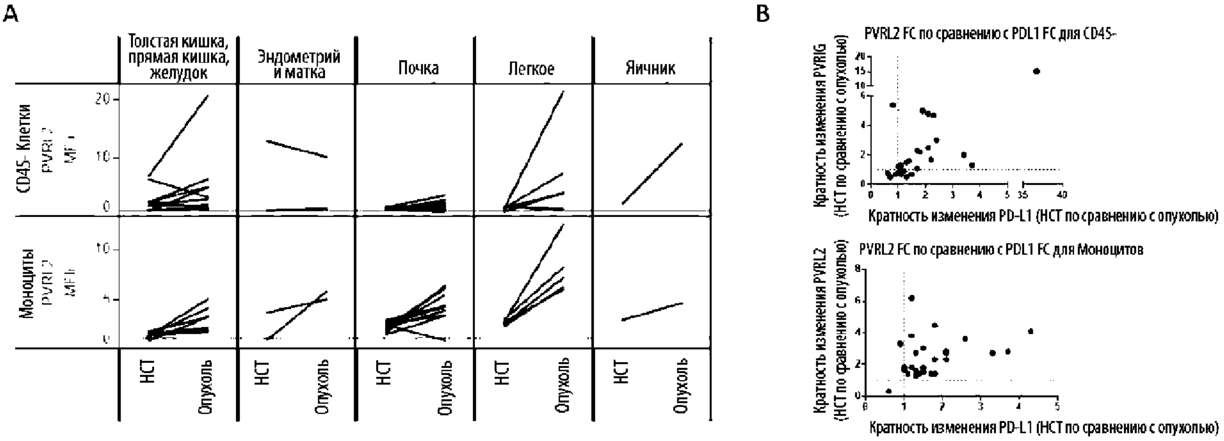
Фиг. 17


Участок первичной ткани (группа) 2 / Подмножество клеток
Молочная железа
Толстая кишка, прямая кишка, желудок
Эндометрий и матка
Голова и шея
Легкое
Почка
Предстательная железа
Яичник
Мишень (группа) 1
PVRL2
MFIr (MFI PVRIG/MFI Изотип)
25
20
15
10
5
0
CD45-Клетки
CD45-Клетки
CD45-Клетки
CD45-Клетки
CD45-Клетки
CD45-Клетки
CD45-Клетки
CD45-Клетки

Фиг. 18


Молочная железа
Толстая кишка, прямая кишка, желудок
Эндометрий и матка
Голова и шея
Легкое
Почка
Предстательная железа
Яичник
PVRL2
MFIr (MFI PVRIG/MFI Изотип)
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
Моноциты
mDCs
pDCs

Фиг. 19



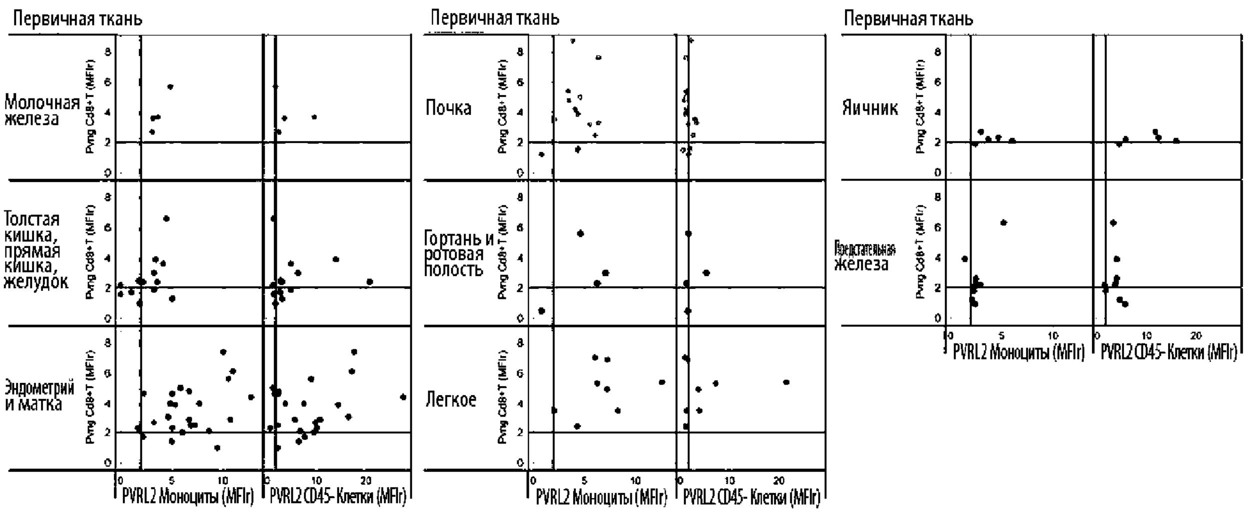
Экспрессия PVRL2

CD45-	НСТ по сравнению с опухолью	0,02
Моноциты	НСТ по сравнению с опухолью	<0,0001

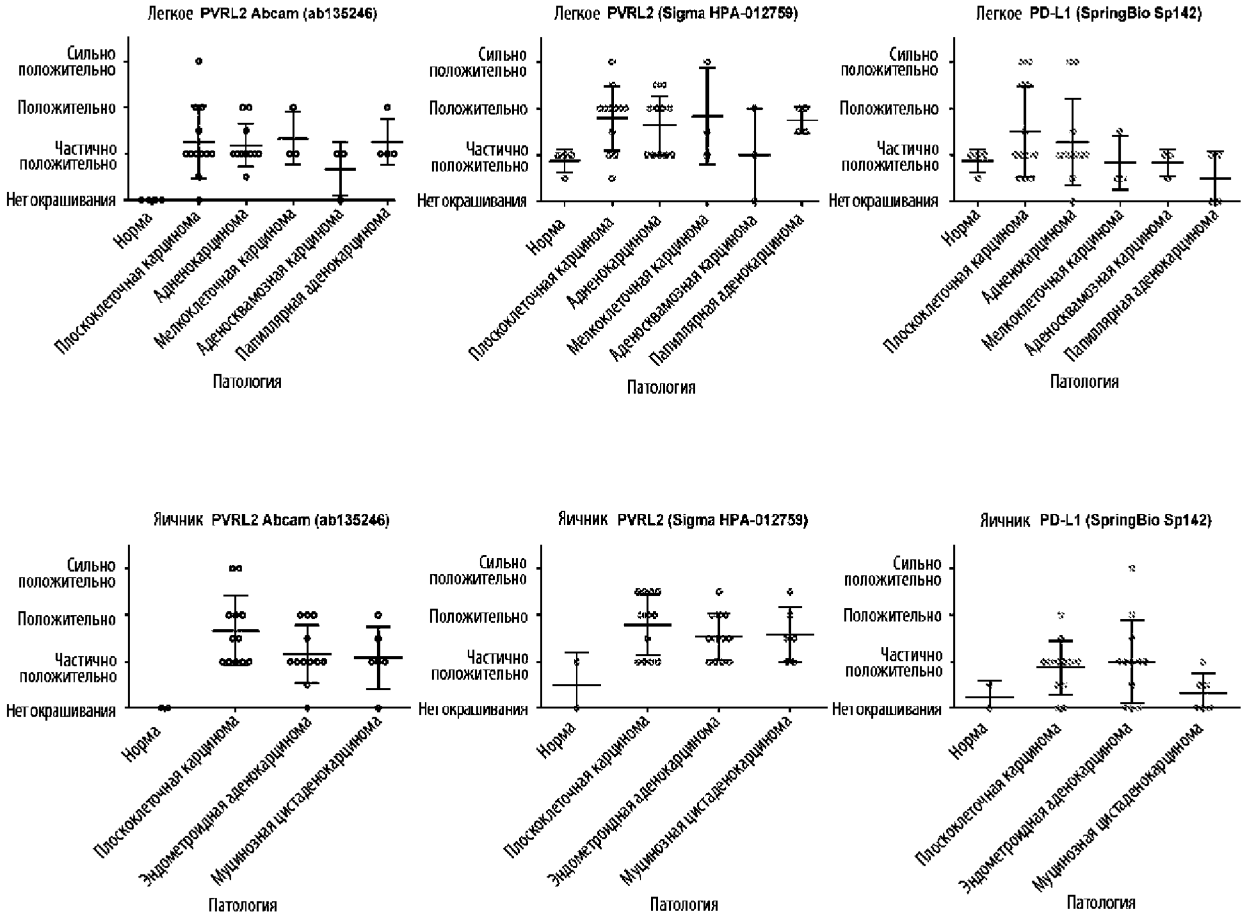
Корреляция Спирмена

CD45- клетки	PVRL2 FC по сравнению с PDL1 FC	0,63	0,0003
Моноциты	PVRL2 FC по сравнению с PDL1 FC	0,34	0,09

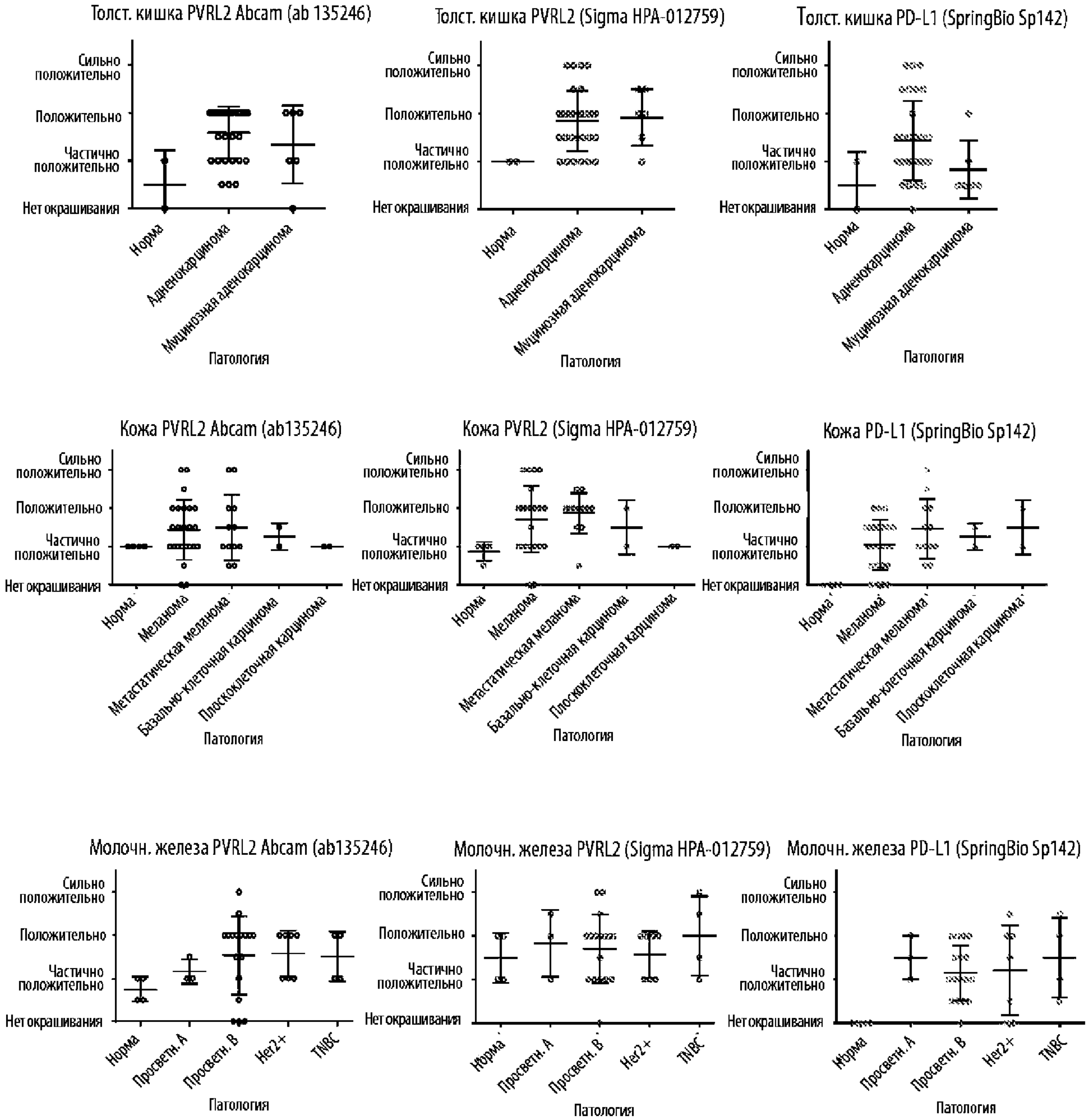
Фиг. 20


Первичная ткань
Первичная ткань
Первичная ткань
Молочная железа
Толстая кишка, прямая кишка, желудок
Эндометрий и матка
Почка
Гортань и ротовая полость
Легкое
Яичник
Предстательная железа
Pvrig Cd8+T (MFIr)
PVRL2 Моноциты (MFIr)
PVRL2 CD45- Клетки (MFIr)

Фиг. 21A


Легкое PVRL2 Abcam (ab135246)
Легкое PVRL2 (Sigma HPA-012759)
Легкое PD-L1 (SpringBio Sp142)
Сильно положительно
Положительно
Частично положительно
Нет окрашивания
Норма
Плоскоклеточная карцинома
Аденокарцинома
Мелкоклеточная карцинома
Аденосквамозная карцинома
Папиллярная аденокарцинома
Патология
Яичник PVRL2 Abcam (ab135246)
Яичник PVRL2 (Sigma HPA-012759)
Яичник PD-L1 (SpringBio Sp142)
Эндометроидная аденокарцинома
Муцинозная цистаденокарцинома

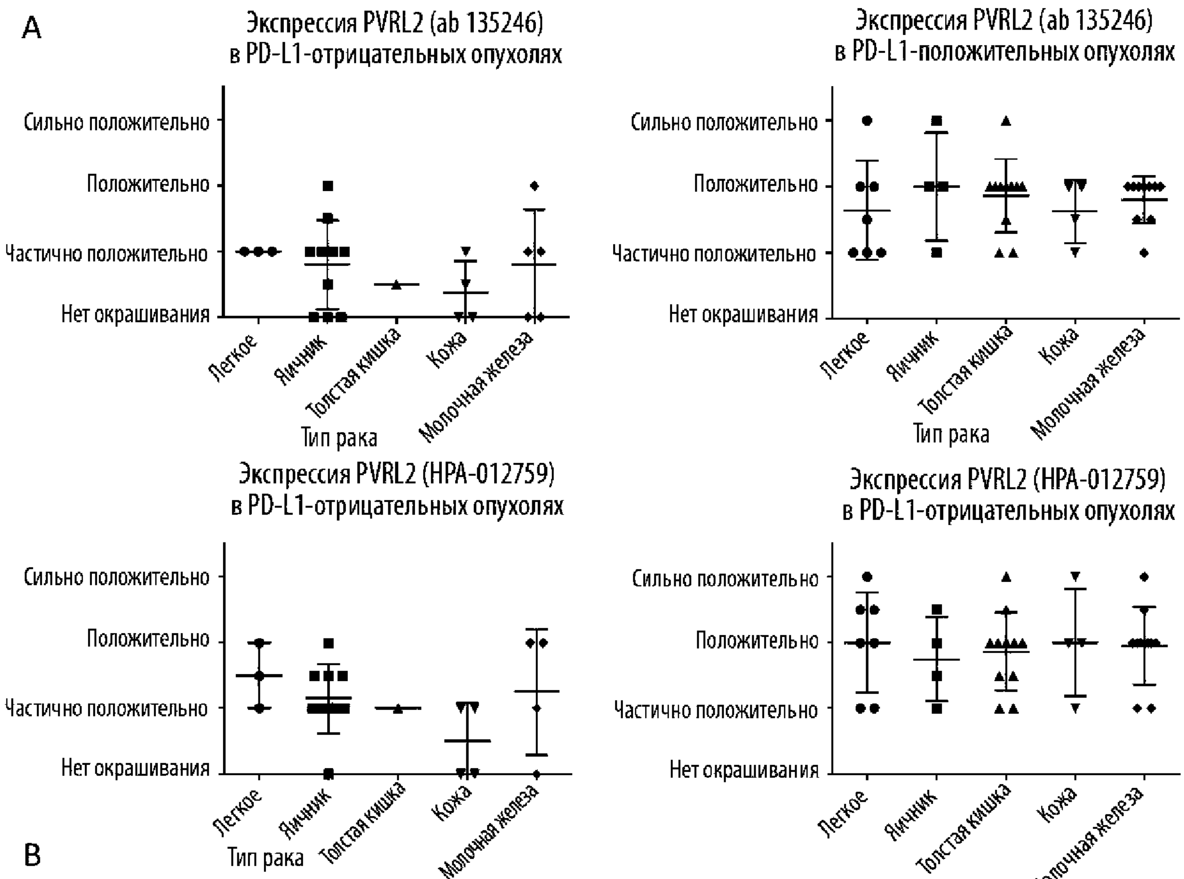
Фиг. 21B



Толст. кишка PVRL2 Abcam (ab 135246)
Толст. кишка PVRL2 (Sigma HPA-012759)
Толст. кишка PD-L1 (SpringBio Sp142)
Сильно положительно
Положительно
Частично положительно
Нет окрашивания
Норма
Аденокарцинома
Муцинозная аденокарцинома
Патология
Кожа PVRL2 Abcam (ab135246)
Кожа PVRL2 (Sigma HPA-012759)
Кожа PD-L1 (SpringBio Sp142)
Меланома
Метастатическая меланома
Базально-клеточная карцинома
Плоскоклеточная карцинома
Молочн. железа PVRL2 Abcam (ab135246)
Молочн. железа PVRL2 (Sigma HPA-012759)
Молочн. железа PD-L1 (SpringBio Sp142)
Просветн. A
Просветн. B
Her2+
TNBC

Фиг. 22

A



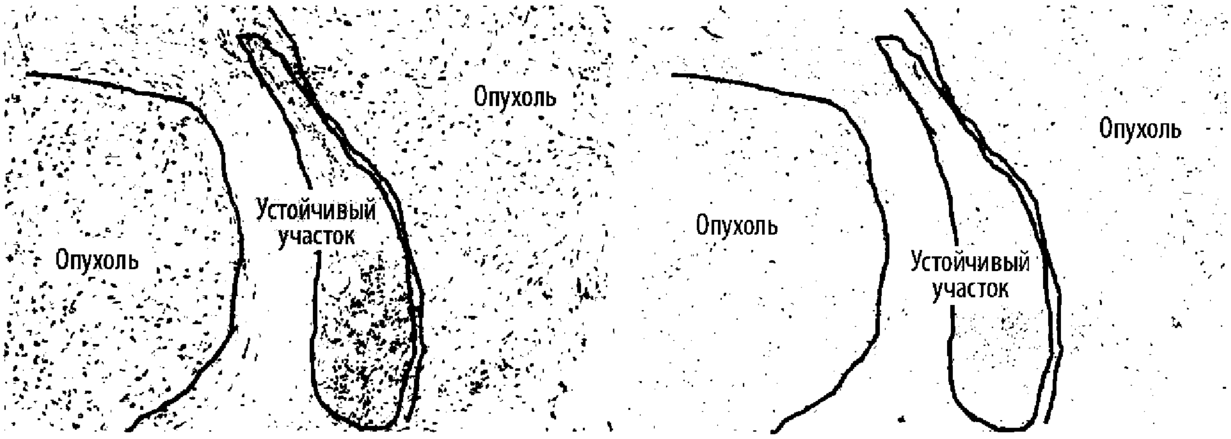
B

Экспрессия PVRL2 в PD-L1-отрицательных опухолях

	Легкое	Яичник	Толстая кишка	Кожа	Молочная железа
PVRL2 (ab135246)	3/3	6/10	0/1	1/4	3/5
PVRL2 (HPA-012759)	3/3	9/10	1/1	2/4	3/4

Фиг. 23

A. PVRL2 (HPA-012759) B. PD-L1 (SP142)

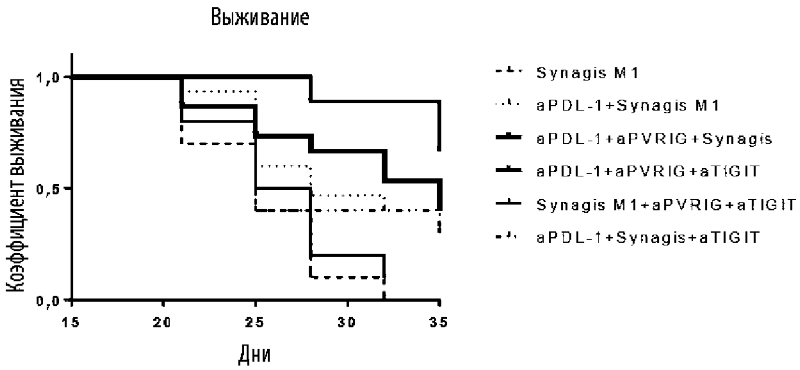


Фиг. 24

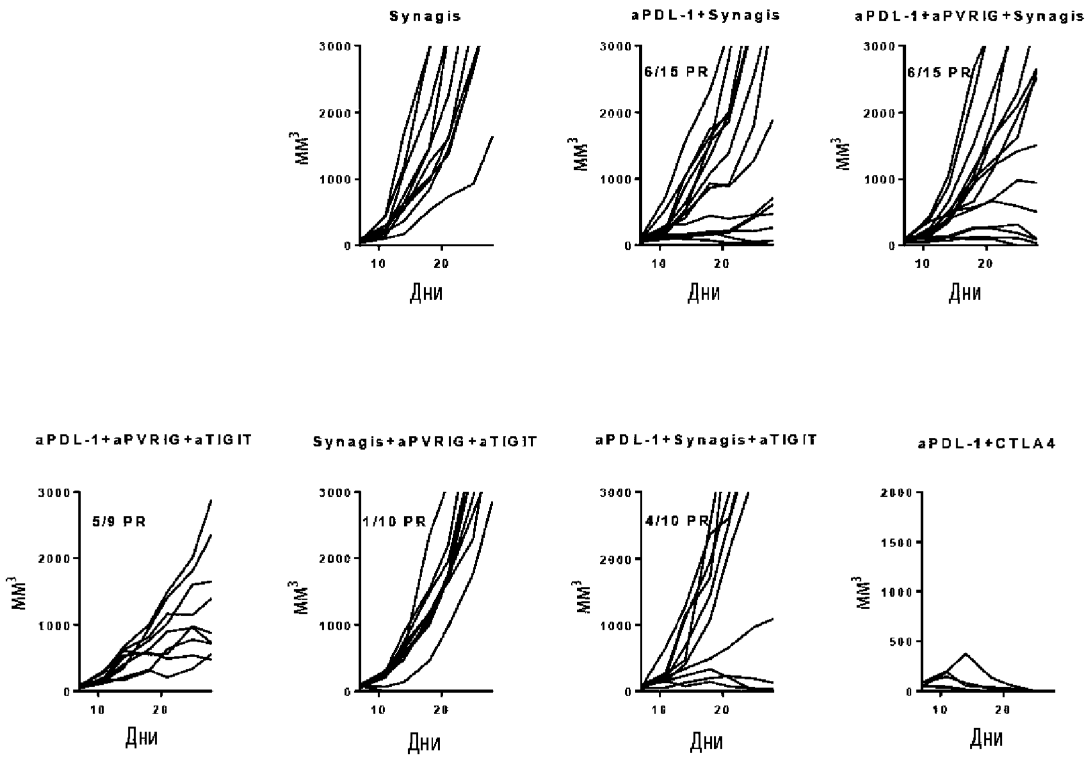
A.

	aPDL-1+Synagis	aPDL-1+aPVRIG+Synagis	aPVRIG+aTIGIT+Synagis	aPDL-1+aTIGIT+Synagis
TGI (тройной combo)	31%	29%	61%	55%
Значение p	0,26	0,35	0,008	0,037
p-значение (наклон)	0,0074	0,0084	<0,0001	<0,0001

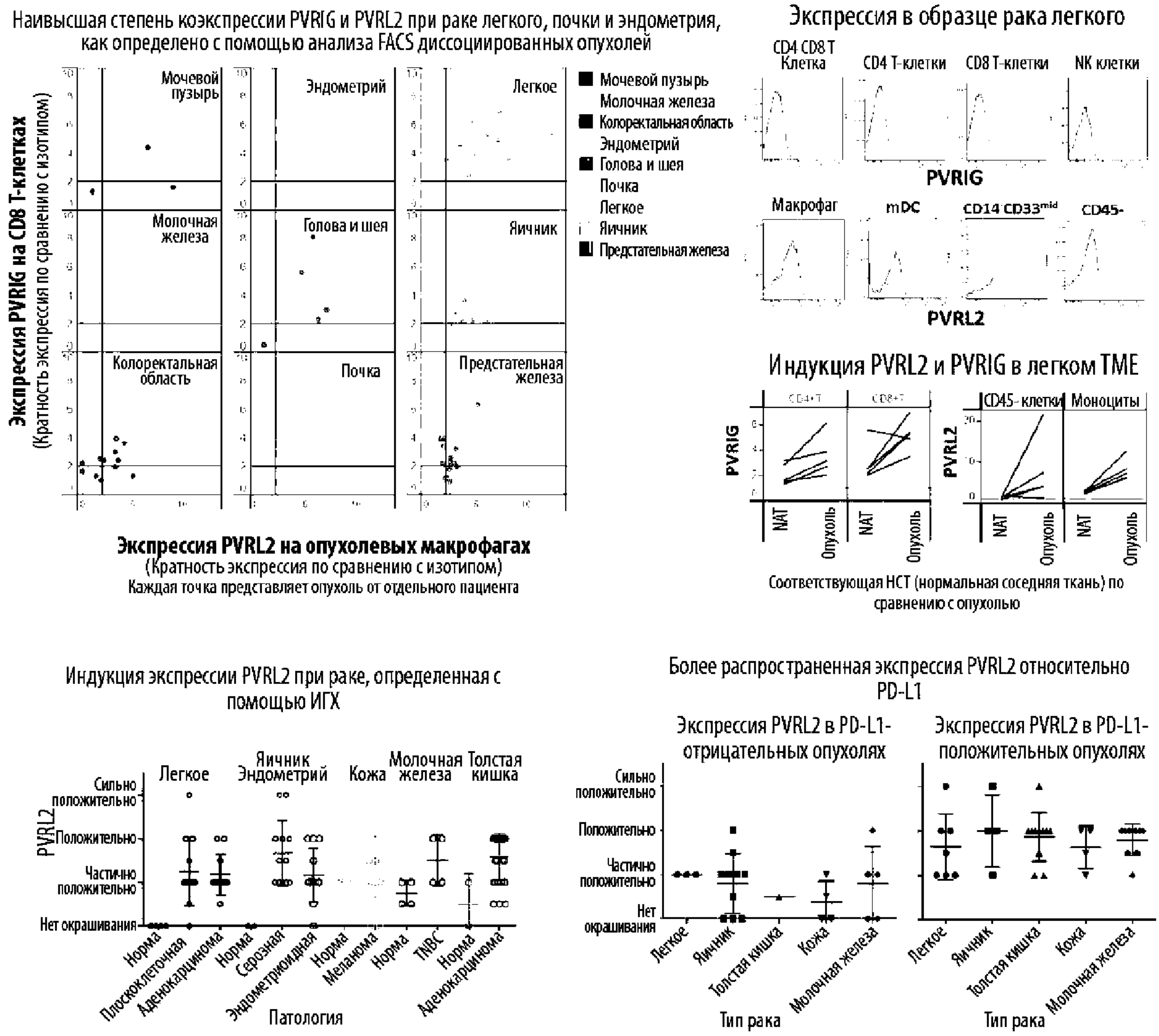
B.



C.



Фиг. 25

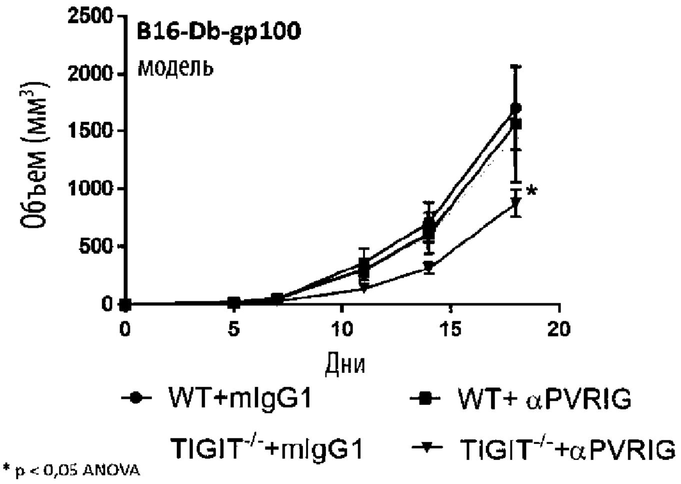


Наивысшая степень коэкспрессии PVRIG и PVRL2 при раке легкого, почки и эндометрия, как определено с помощью анализа FACS диссоциированных опухолей
Мочевой пузырь
Эндометрий
Легкое
Молочная железа
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Почка
Предстательная железа
Мочевой пузырь
Молочная железа
Колоректальная область
Эндометрий
Голова и шея
Почка
Легкое
Яичник
Предстательная железа
Экспрессия PVRIG на CD8 T-клетках
(Кратность экспрессии по сравнению с изотипом)
Экспрессия PVRL2 на опухолевых макрофагах
(Кратность экспрессии по сравнению с изотипом)
Каждая точка представляет опухоль от отдельного пациента
Экспрессия в образце рака легкого
CD4 CD8 T Клетка
CD4 T-клетки
CD8 T-клетки
NK клетки
PVRIG
Макрофаг
mDC
CD14 CD33mid
CD45-
PVRL2
Индукция PVRL2 и PVRIG в легком TME
CD4+T
CD8+T
CD45- клетки
Моноциты
PVRIG
PVRL2
NAT
Опухоль
Соответствующая НСТ (нормальная соседняя ткань) по сравнению с опухолью
Индукция экспрессии PVRL2 при раке, определенная с помощью ИГХ
Легкое
Яичник
Эндометрий
Кожа
Молочная железа
Толстая кишка
PVRL2
Сильно положительно
Положительно
Частично положительно
Нет окрашивания
Норма
Плоскоклеточная
Аденокарцинома
Серозная
Эндометриоидная
Меланома
TNBC
Патология
Более распространенная экспрессия PVRL2 относительно PD-L1
Экспрессия PVRL2 в PD-L1-отрицательных опухолях
Экспрессия PVRL2 в PD-L1-положительных опухолях
Сильно положительно
Положительно
Частично положительно
Нет окрашивания
Легкое
Яичник
Толстая кишка
Кожа
Молочная железа
Тип рака

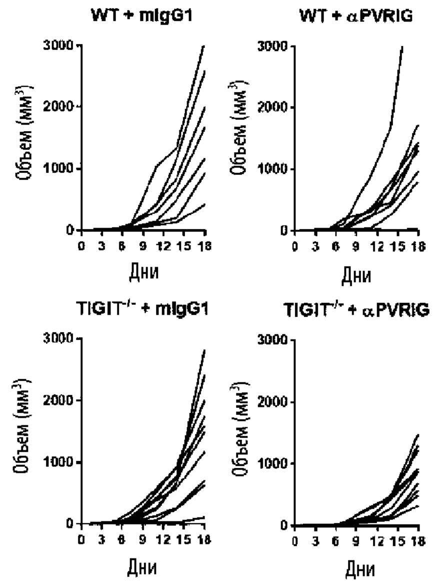
Фиг. 26

АНТИТЕЛА PVRIG УМЕНЬШАЮТ РОСТ ОПУХОЛЕЙ У TIGIT$^{-/-}$ МЫШЕЙ

Ингибирование роста опухоли антителом анти-PVRIG у TIGIT$^{-/-}$ мышей



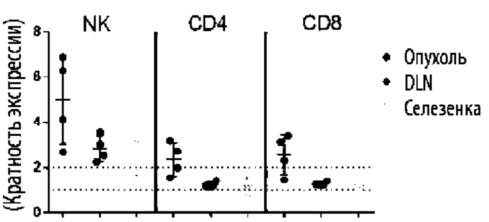
Наблюдается синергетическая активность



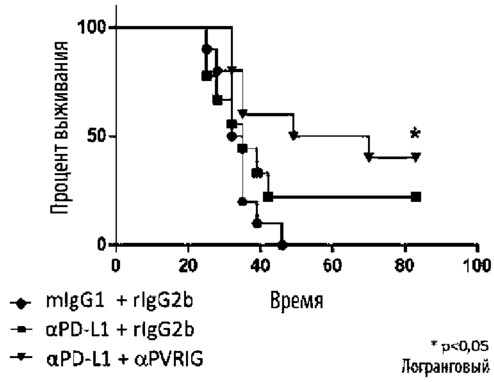
TGI по сравнению с WT + mIgG1	День 11	День 14	День 18
WT+ aPVRIG	17%	13%	8%
TIGIT$^{-/-}$ + mIgG1	17%	17%	13%
TIGIT$^{-/-}$ + aPVRIG	63%	53%	49%

АНТИТЕЛА, БЛОКИРУЮЩИЕ PVRIG, УМЕНЬШАЮТ РОСТ ОПУХОЛЕЙ И УВЕЛИЧИВАЮТ ВЫЖИВАНИЕ В КОМБИНАЦИИ С БЛОКАДОЙ ПУТИ PD1

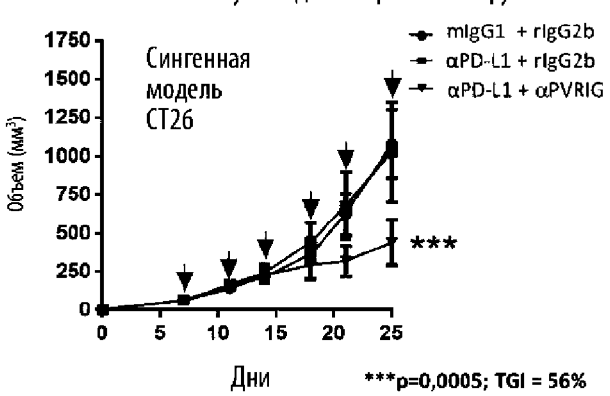
Экспрессия PVRIG самая высокая в опухоли



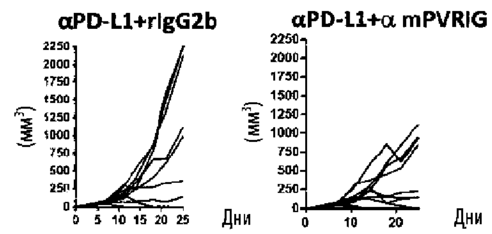
Выживание достоверно увеличивалось при применении αPVRIG/αPD-L1 Combo



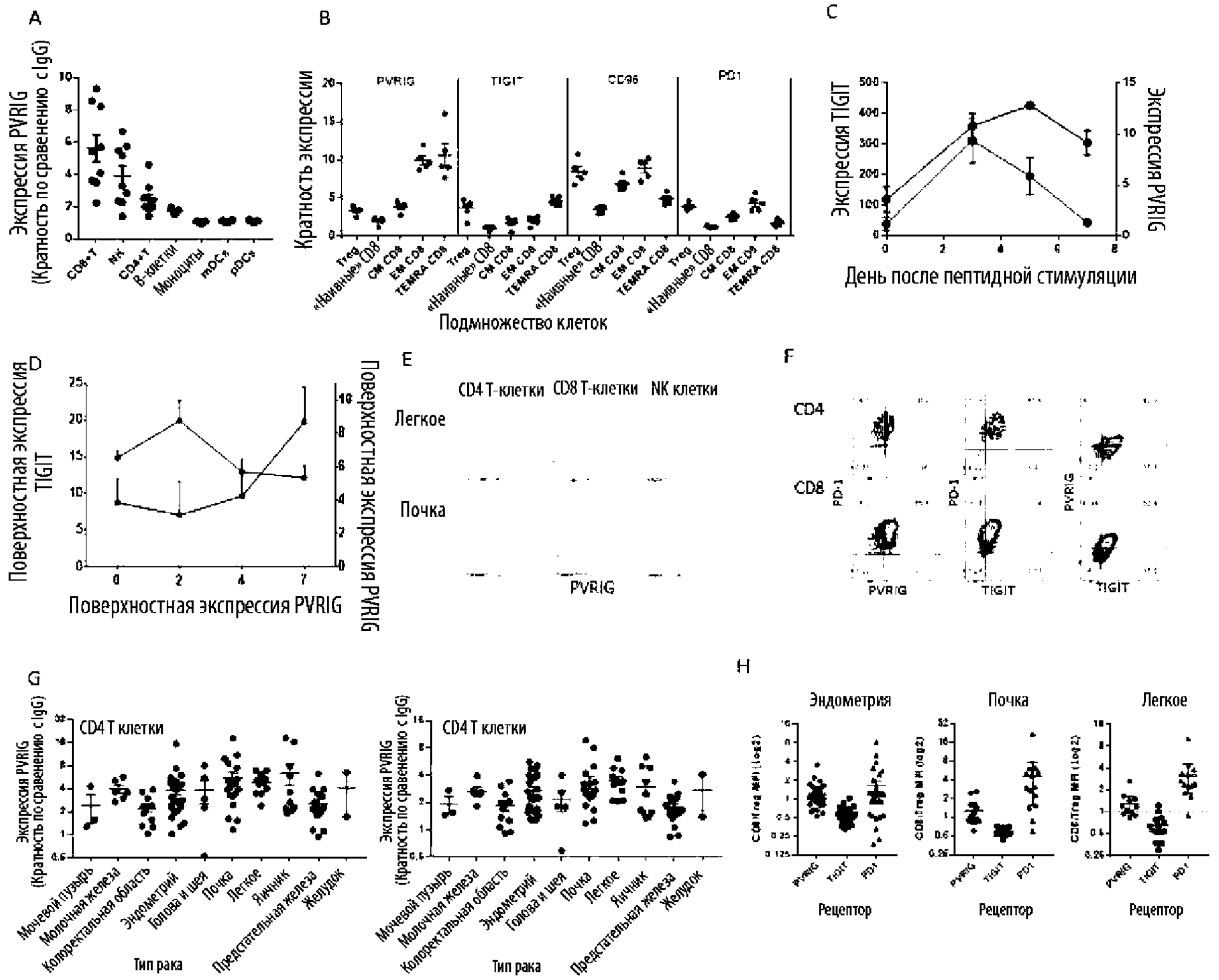
Рост опухоли достоверно ингибируется



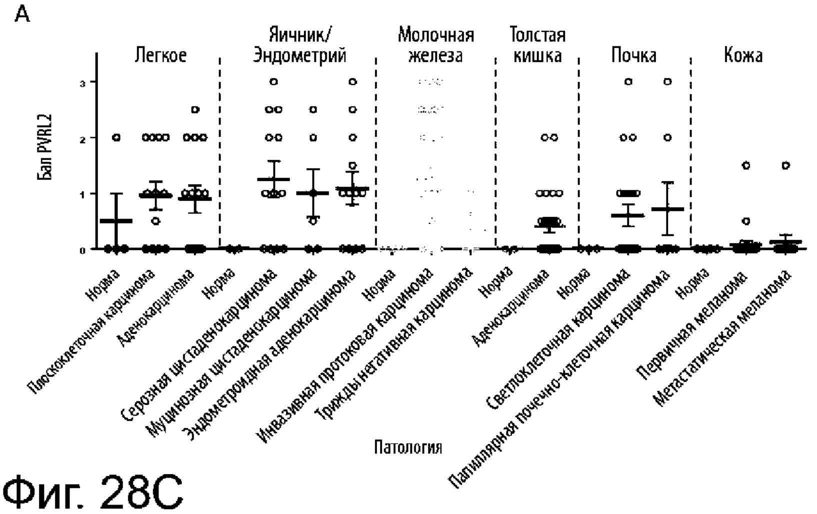
Увеличение количества мышей без опухолей при применении αPVRIG/αPD-L1 Combo



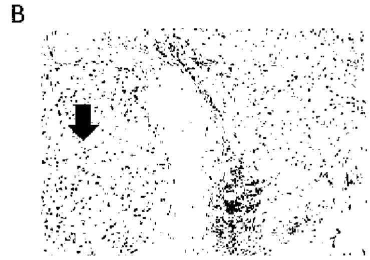
Фиг. 27


A
Экспрессия PVRIG (Кратность по сравнению с IgG)
CD8+T
NK
CD4+T
В-клетки
Моноциты
mDCs
pDCs
B
Кратность экспрессии
PVRIG
TIGIT
CD96
PD1
Treg
«Наивные» CD8
CM CD8
EM CD8
TEMRA CD8
Подмножество клеток
C
Экспресия TIGIT
Экспресия PVRIG
День после пептидной стимуляции
D
Поверхностная экспрессия TIGIT
Поверхностная экспрессия PVRIG
Поверхностная экспрессия PVRIG
E
CD4 T-клетки
CD8 T-клетки
NK клетки
Легкое
Почка
PVRIG
F
CD4
CD8
PD-1
PVRIG
PVRIG
TIGIT
TIGIT
G
CD4 T клетки
Экспрессия PVRIG (Кратность по сравнению с IgG)
Мочевой пузырь
Молочная железа
Колоректальная область
Эндометрий
Голова и шея
Почка
Легкое
Яичник
Предстательная железа
Желудок
Тип рака
H
Эндометрия
Почка
Легкое
PVRIG
TIGIT
PD1
Рецептор

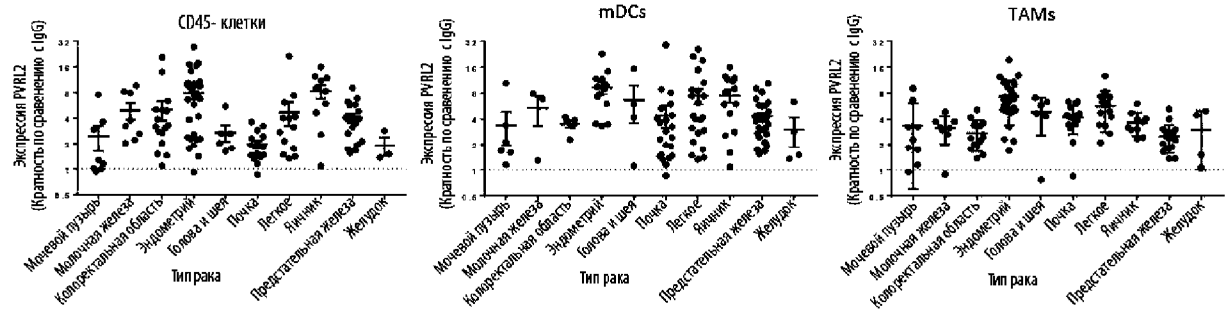
Фиг. 28A



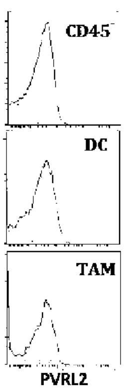
Фиг. 28B



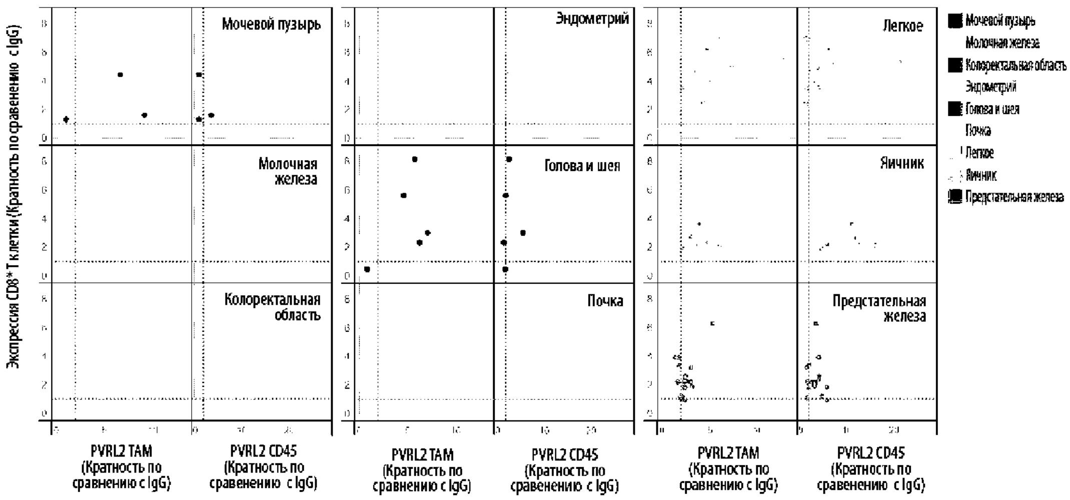
Фиг. 28C



Фиг. 28D



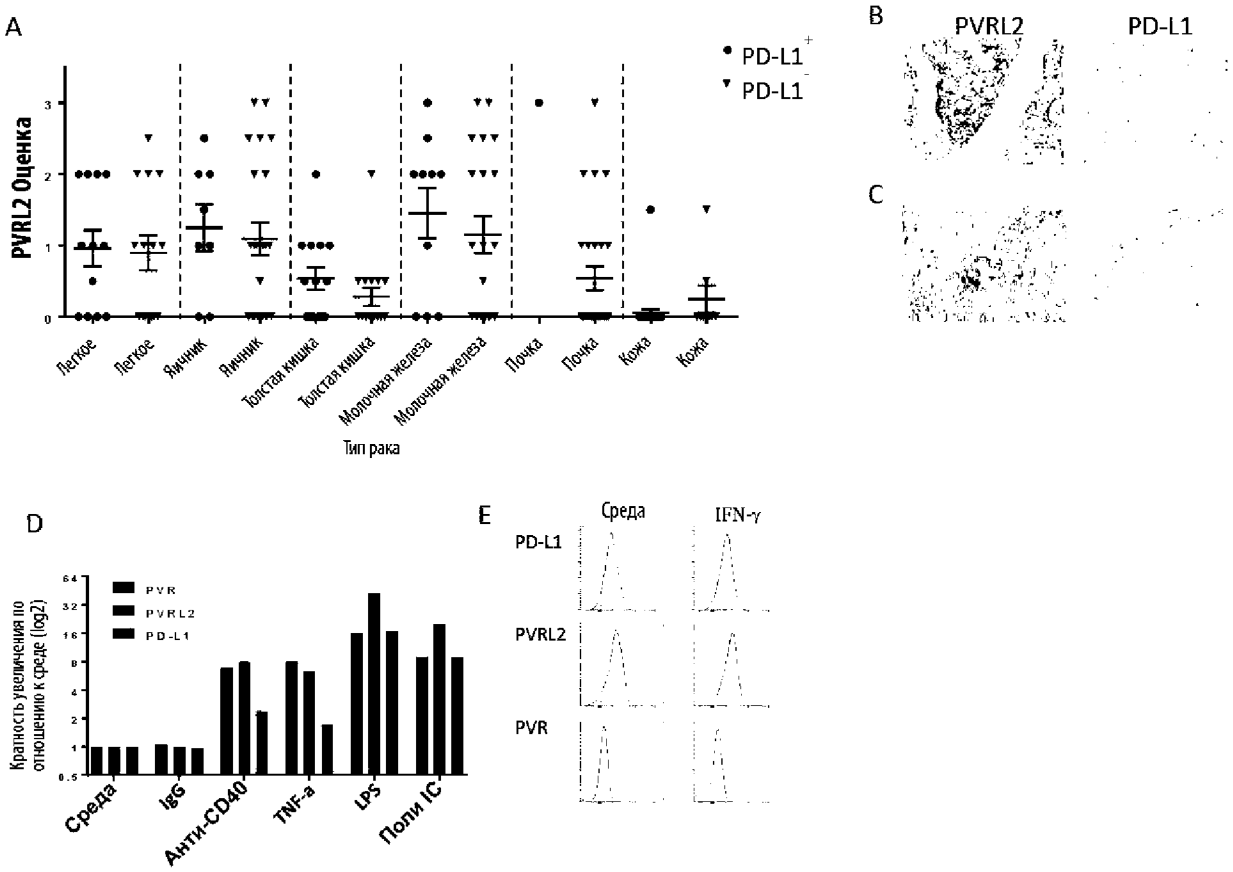
Фиг. 28E



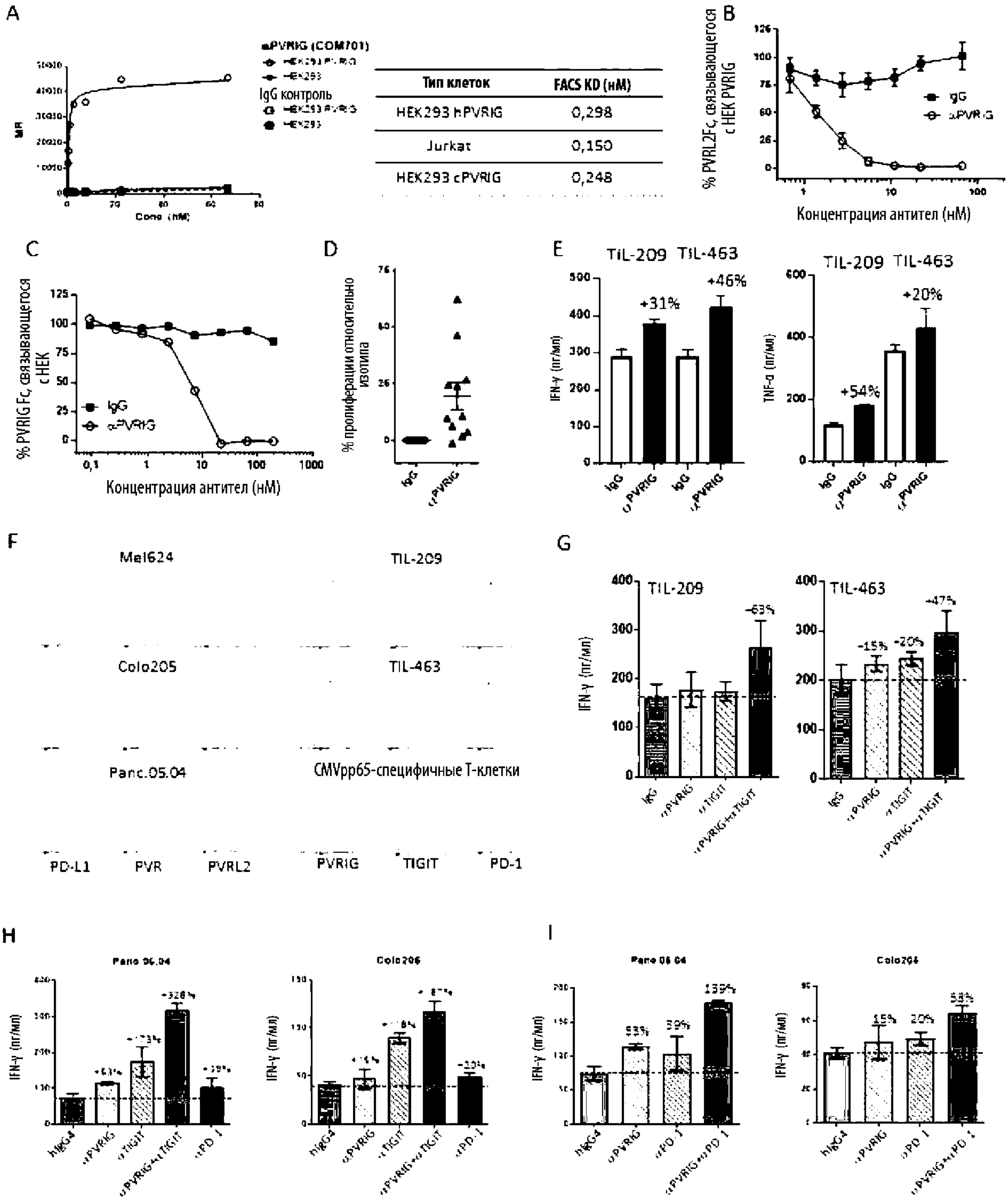
Фиг. 28F

	Все опухоли			PD-L1+			PD-L1-		
Тип ткани	PVRL2+	Всего	% положительных	PVRL2+	Всего	% положительных	PVRL2+	Всего	% положительных
Легкое									
Норма	1	4	25	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Аденокарцинома	8	14	57	3	5	60	5	9	56
Плоскоклеточная карцинома	8	13	62	5	7	71	3	6	50
Яичник									
Норма	0	2	0	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Серозная цистаденокарцинома	8	12	67	2	3	67	6	9	67
Муцинозная цистаденокарцинома	4	6	67	1	1	100	3	5	60
Эндометроидная аденокарцинома	8	12	67	3	4	75	5	8	63
Толстая кишка									
Норма	0	2	0	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Аденокарцинома	16	30	53	8	14	57	7	16	44
Кожа									
Норма	0	4	0	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Первичная меланома	3	24	13	1	4	25	2	20	10
Метастатическая меланома	1	12	8	1	4	25	0	8	0
Почечная									
Норма	0	3	0	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Светлоклеточная карцинома	8	20	40	0	0	НО	8	20	40
Папиллярная почечно-клеточная карцинома	2	7	29	1	1	100	1	6	17
Молочная железа									
TNBC	1	3	33	0	0	НО	1	3	33
Инвазивная протоковая карцинома	19	30	63	6	10	60	13	20	65

Фиг. 29

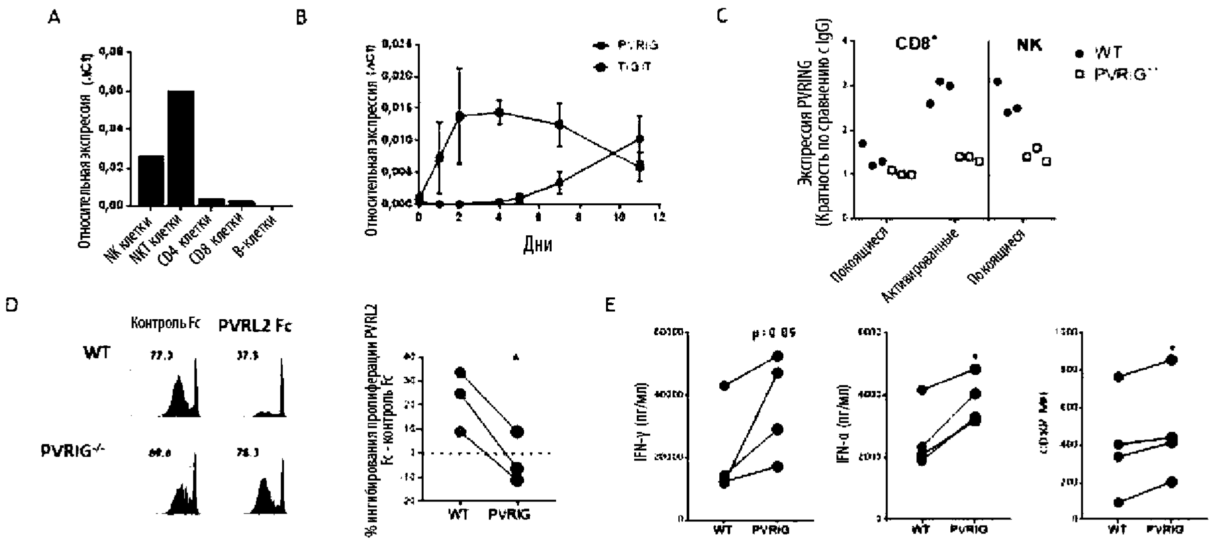

A
B
PVRL2
PD-L1
C
PD-L1+
PD-L1-
PVRL2 Оценка
Легкое
Легкое
Яичник
Яичник
Толстая кишка
Толстая кишка
Молочная железа
Молочная железа
Почка
Почка
Кожа
Кожа
Тип рака
D
Кратность увеличения по отношению к среде (log2)
PVR
PVRL2
PD-L1
Среда
IgG
Анти-CD40
TNF-a
LPS
Поли IC
E
Среда
IFN-γ
PD-L1
PVRL2
PVR

Фиг. 30

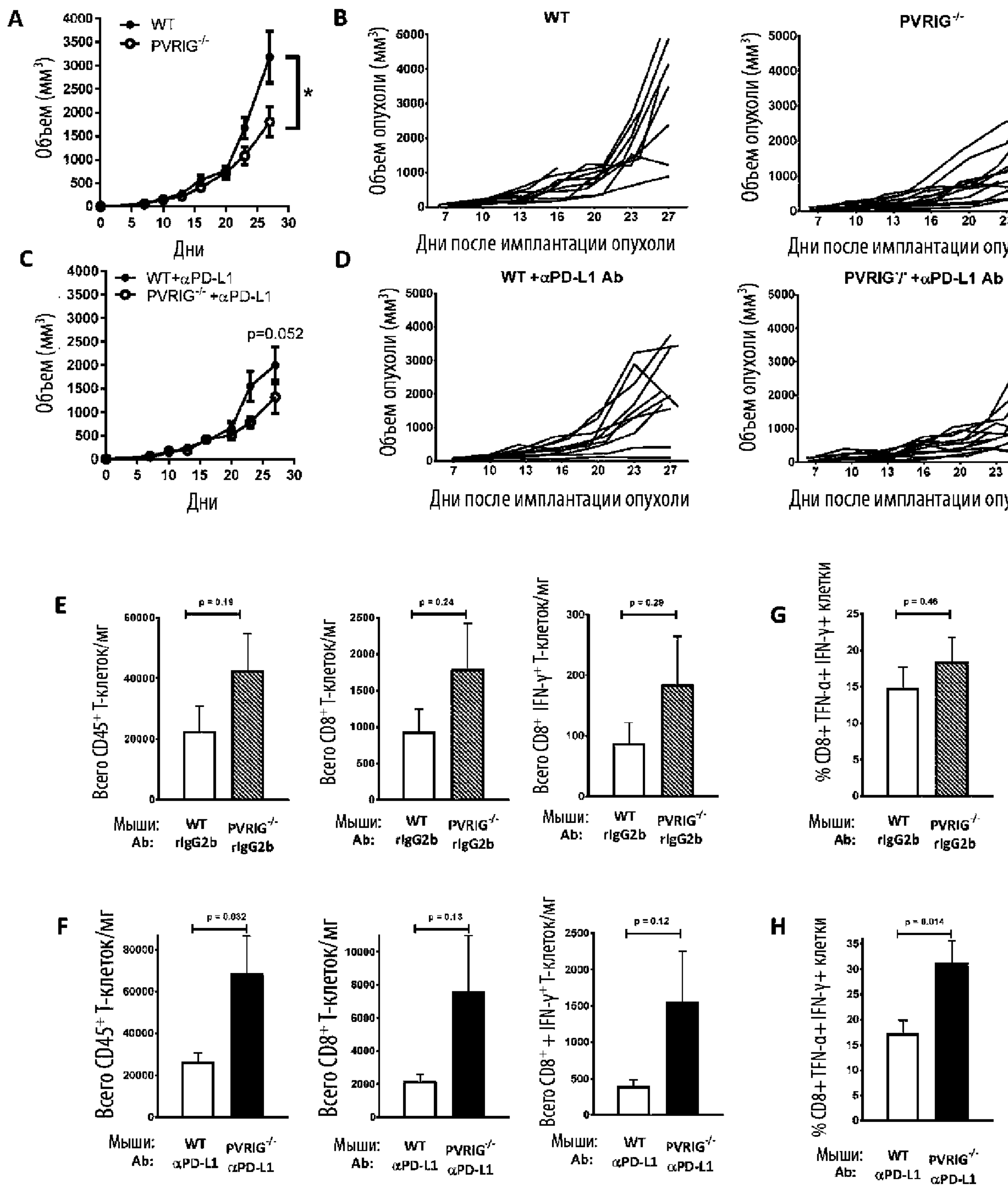


Тип клеток	FACS KD (нМ)
HEK293 hPVRIG	0,298
Jurkat	0,150
HEK293 cPVRIG	0,248

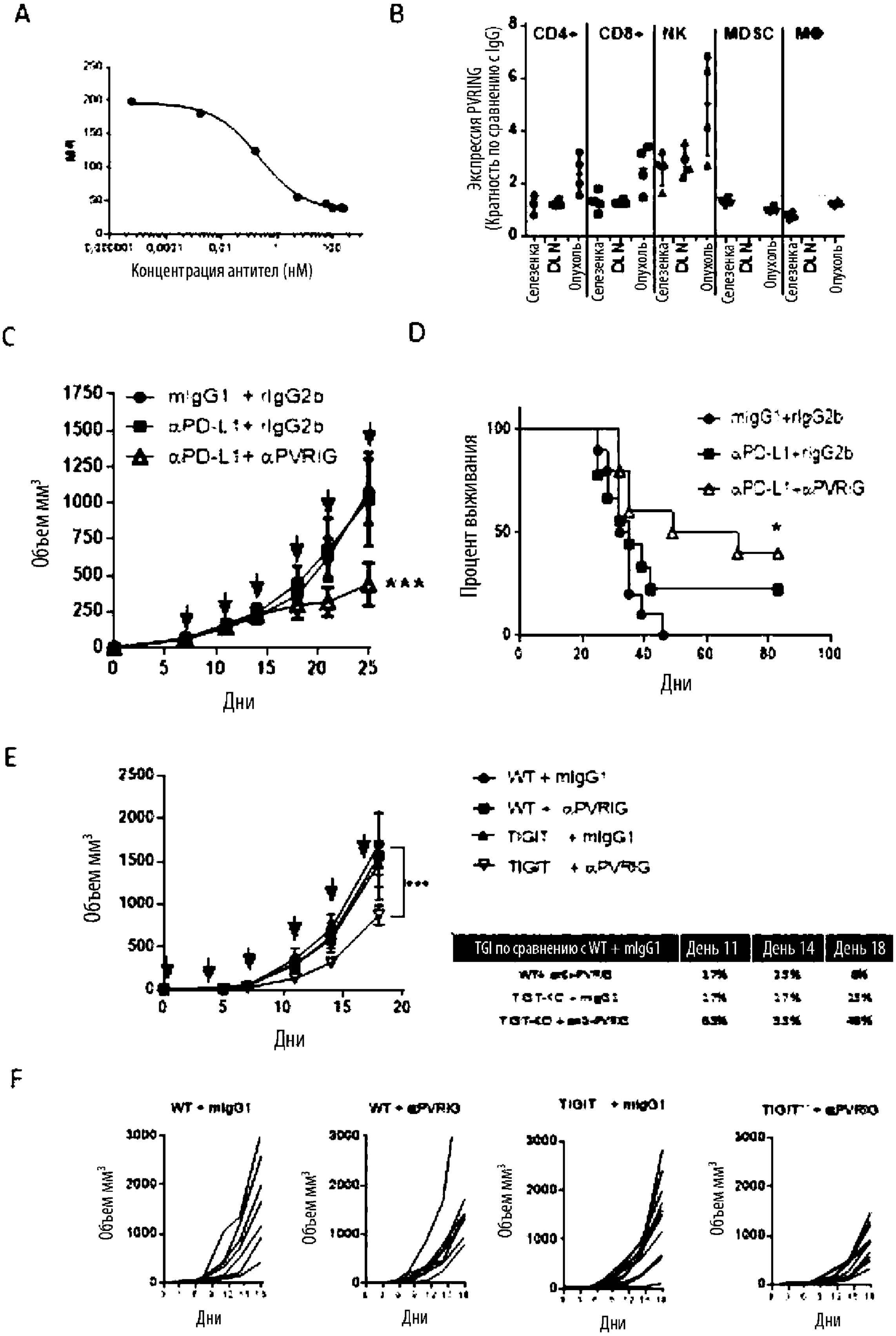
Фиг. 31


A
Относительная экспрессия
NK клетки
NKT клетки
CD4 клетки
CD8 клетки
B-клетки
B
PVRIG
TIGIT
Дни
C
CD8⁺
NK
WT
Экспрессия PVRING (Кратность по сравнению с IgG)
Покоящиеся
Активированные
Покоящиеся
D
Контроль Fc
PVRL2 Fc
WT
PVRIG⁻/⁻
% ингибирования пролиферации PVRL2 Fc - контроль Fc
WT
PVRIG
E
IFN-γ (пг/мл)
IFN-α (пг/мл)
WT
PVRIG

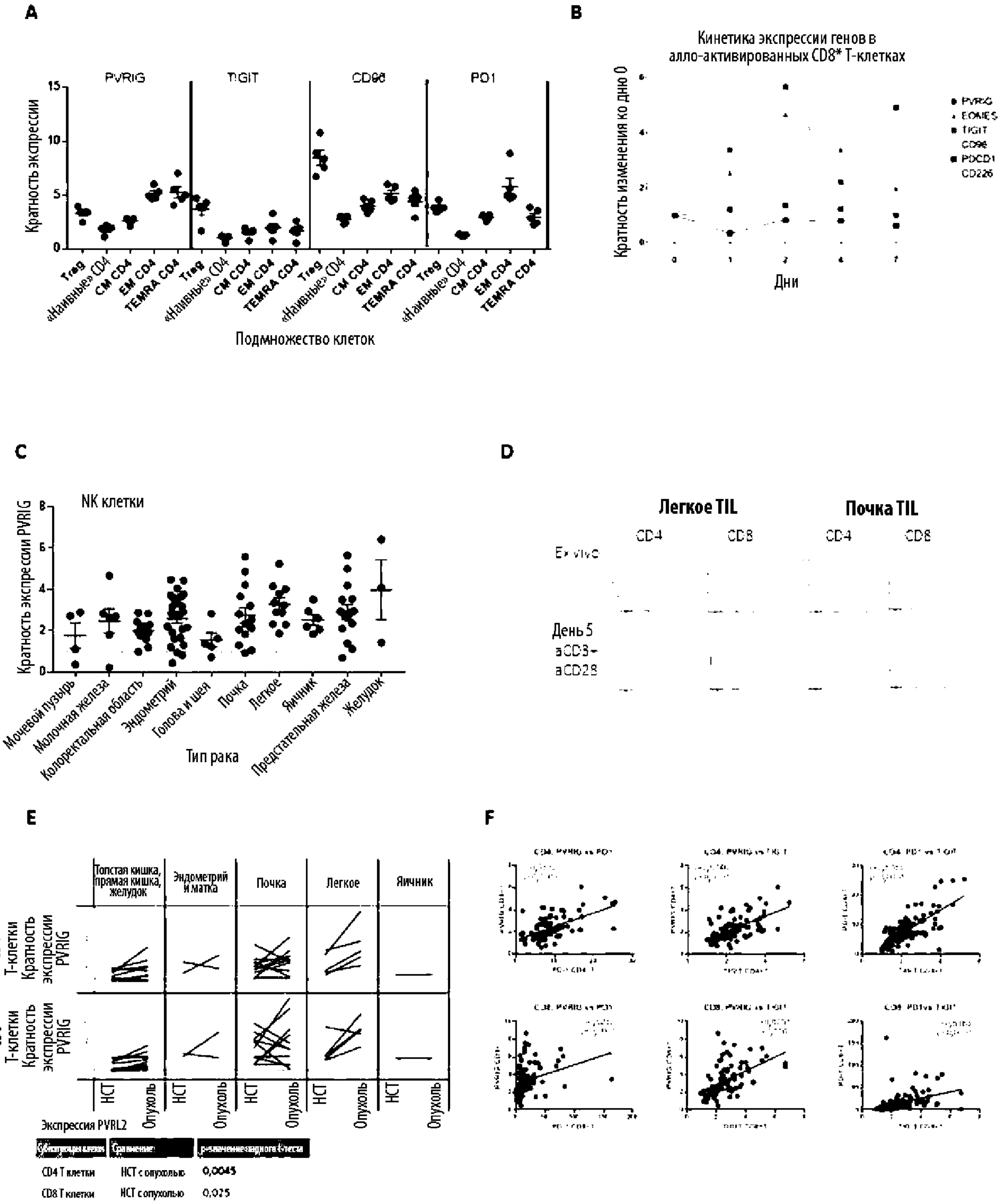
Фиг. 32


A
WT
PVRIG-/-
Объем (мм3)
Дни
*
B
WT
PVRIG-/-
Объем опухоли (мм3)
Дни после имплантации опухоли
C
WT+αPD-L1
PVRIG-/- +αPD-L1
p=0.052
Объем (мм3)
Дни
D
WT +αPD-L1 Ab
PVRIG-/- +αPD-L1 Ab
Объем опухоли (мм3)
Дни после имплантации опухоли
E
Всего CD45+ T-клеток/мг
Всего CD8+ T-клеток/мг
Всего CD8+ IFN-γ+ T-клеток/мг
Мыши: WT PVRIG-/-
Ab: rIgG2b rIgG2b
G
% CD8+ TFN-α+ IFN-γ+ клетки
F
Всего CD45+ T-клеток/мг
Всего CD8+ T-клеток/мг
Всего CD8+ + IFN-γ+ T-клеток/мг
Мыши: WT PVRIG-/-
Ab: αPD-L1 αPD-L1
H
% CD8+ TFN-α+ IFN-γ+ клетки

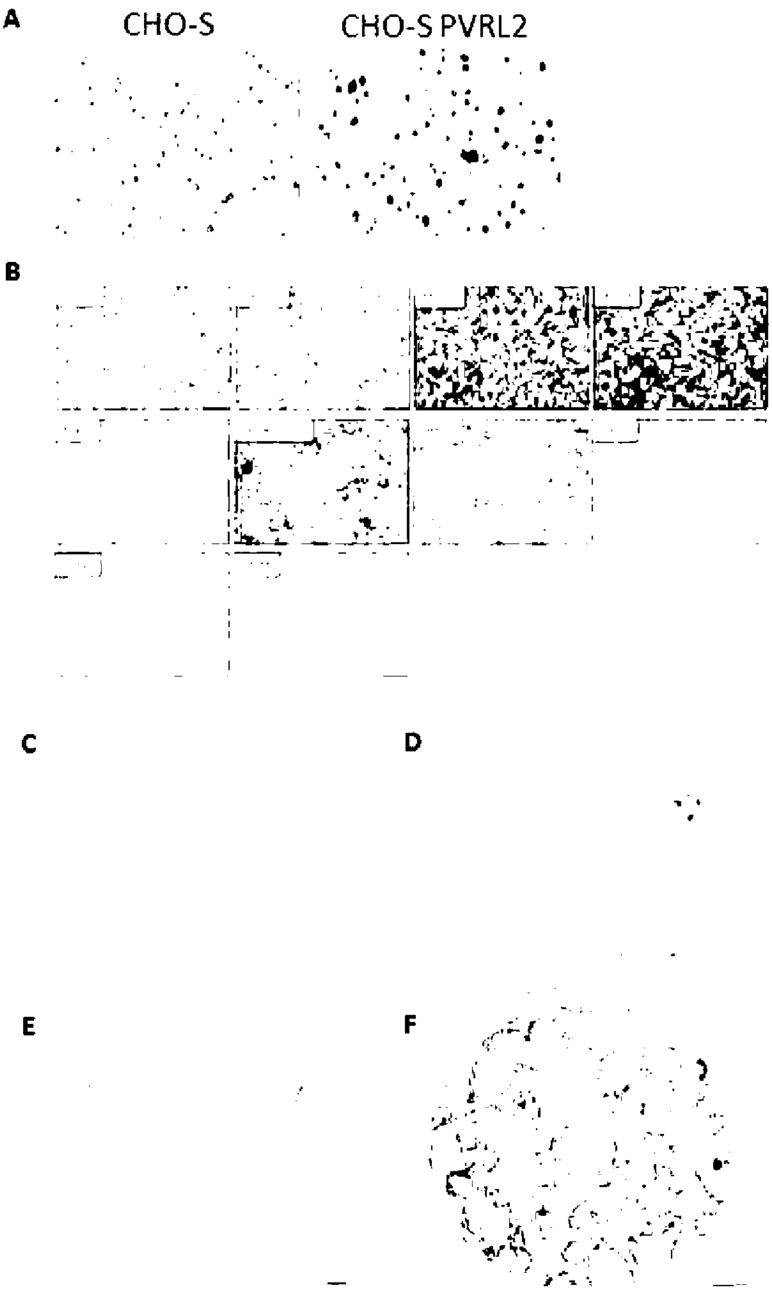
Фиг. 33


A
Концентрация антител (нМ)
B
CD4+
CD8+
NK
MDSC
Экспрессия PVRING (Кратность по сравнению с IgG)
Селезенка
DLN
Опухоль
C
mIgG1 + rIgG2b
αPD-L1+ rIgG2b
αPD-L1+ αPVRIG
Объем мм3
Дни
D
Процент выживания
Дни
E
WT + mIgG1
WT + αPVRIG
TIGIT + mIgG1
TIGIT + αPVRIG
Объем мм3
Дни
TGI по сравнению с WT + mIgG1
День 11
День 14
День 18
F
WT + mIgG1
WT + αPVRIG
TIGIT + mIgG1
Объем мм3
Дни

Фиг. 34

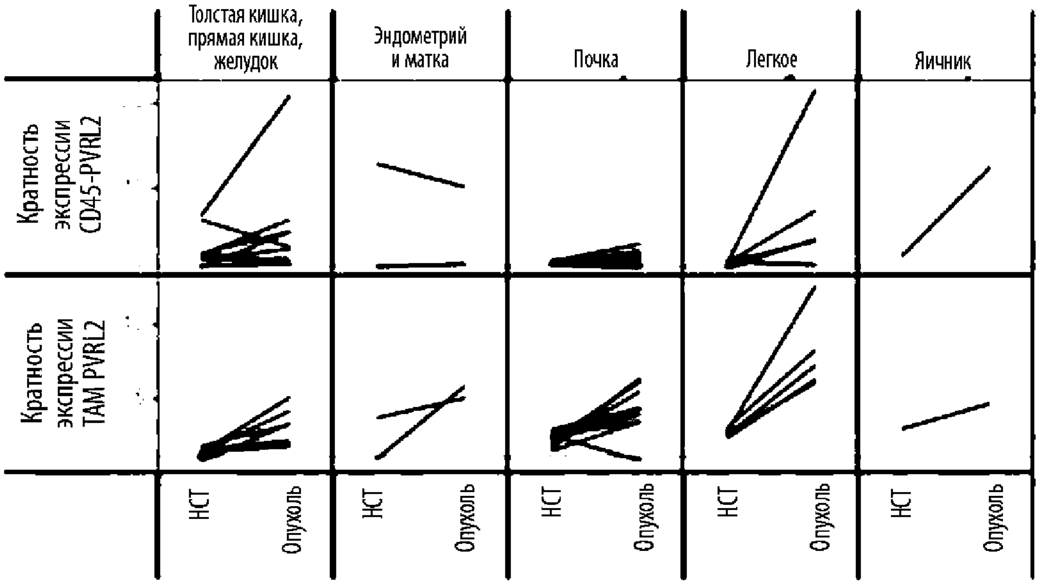

A
PVRIG
TIGIT
CD96
PD1
Кратность экспрессии
Treg
«Наивные» CD4
CM CD4
EM CD4
TEMRA CD4
Подмножество клеток
B
Кинетика экспрессии генов в алло-активированных CD8* Т-клетках
Кратность изменения ко дню 0
Дни
PVRIG
EOMES
TIGIT
CD96
PDCD1
CD226
C
NK клетки
Кратность экспрессии PVRIG
Мочевой пузырь
Молочная железа
Колоректальная область
Эндометрий
Голова и шея
Почка
Легкое
Яичник
Предстательная железа
Желудок
Тип рака
D
Легкое TIL
Почка TIL
CD4
CD8
Ex vivo
День 5
aCD3+
aCD28
E
Толстая кишка, прямая кишка, желудок
Эндометрий и матка
Почка
Легкое
Яичник
CD4 Т-клетки Кратность экспрессии PVRIG
CD8 Т-клетки Кратность экспрессии PVRIG
НСТ
Опухоль
Экспрессия PVRL2
CD4 Т клетки
НСТ с опухолью
0,0045
CD8 Т клетки
НСТ с опухолью
0,025
F

Фиг. 35



Линия клеток	Экспрессия PVRL2 с помощью FACS
PC-3	+
PANC-1	+
MCF7	+
HT-29	+
RT-4	+
NCI-H1573	+
OPM2	-
Daudi	-
Jurkat	-
CA-46	-

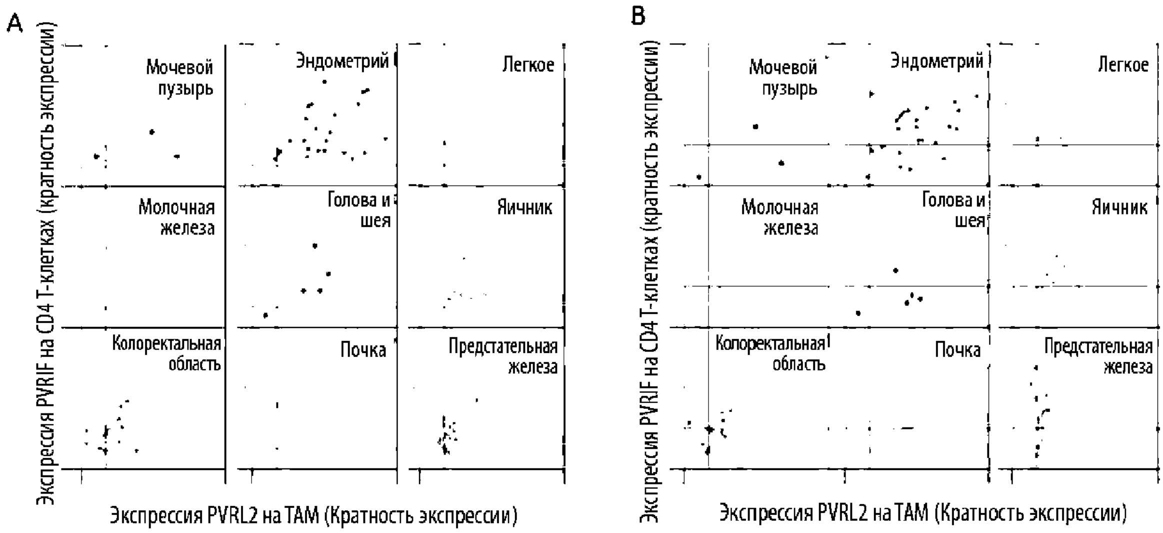
Фиг. 36



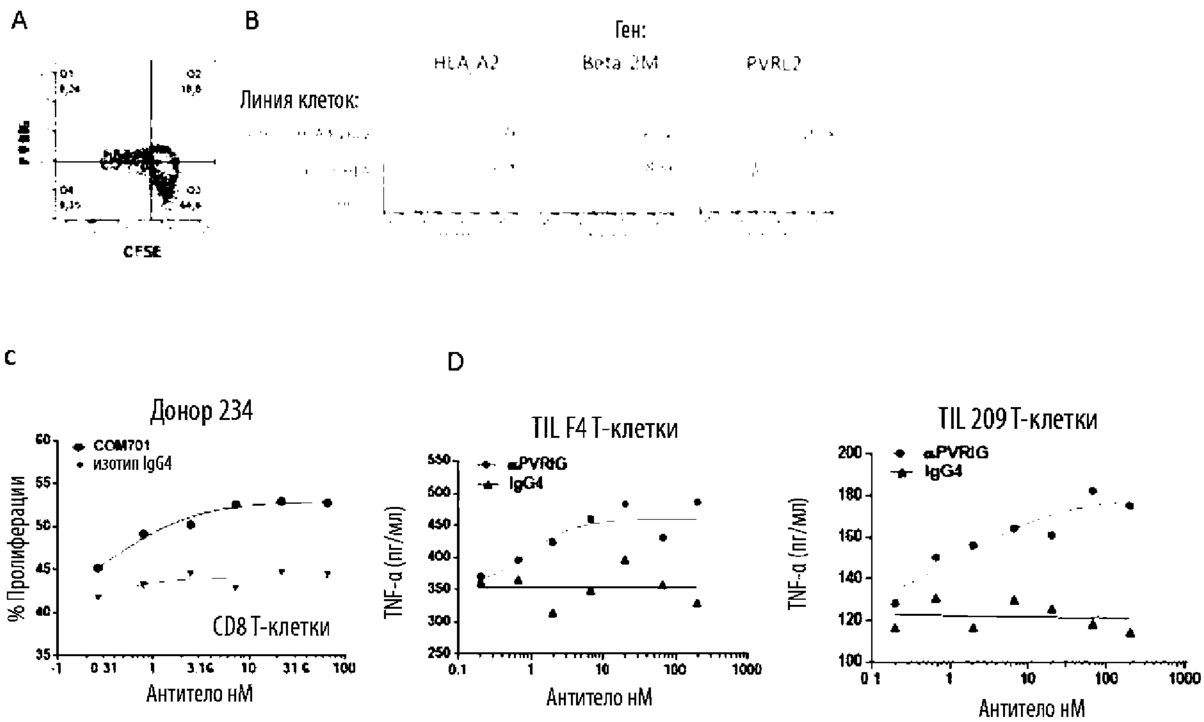
Экспрессия PVRL2

Субпопуляция клеток	Сравнение	p-значение парного t-теста
CD45-	НСТ с опухолью	0,02
Моноциты	НСТ с опухолью	<0,0001

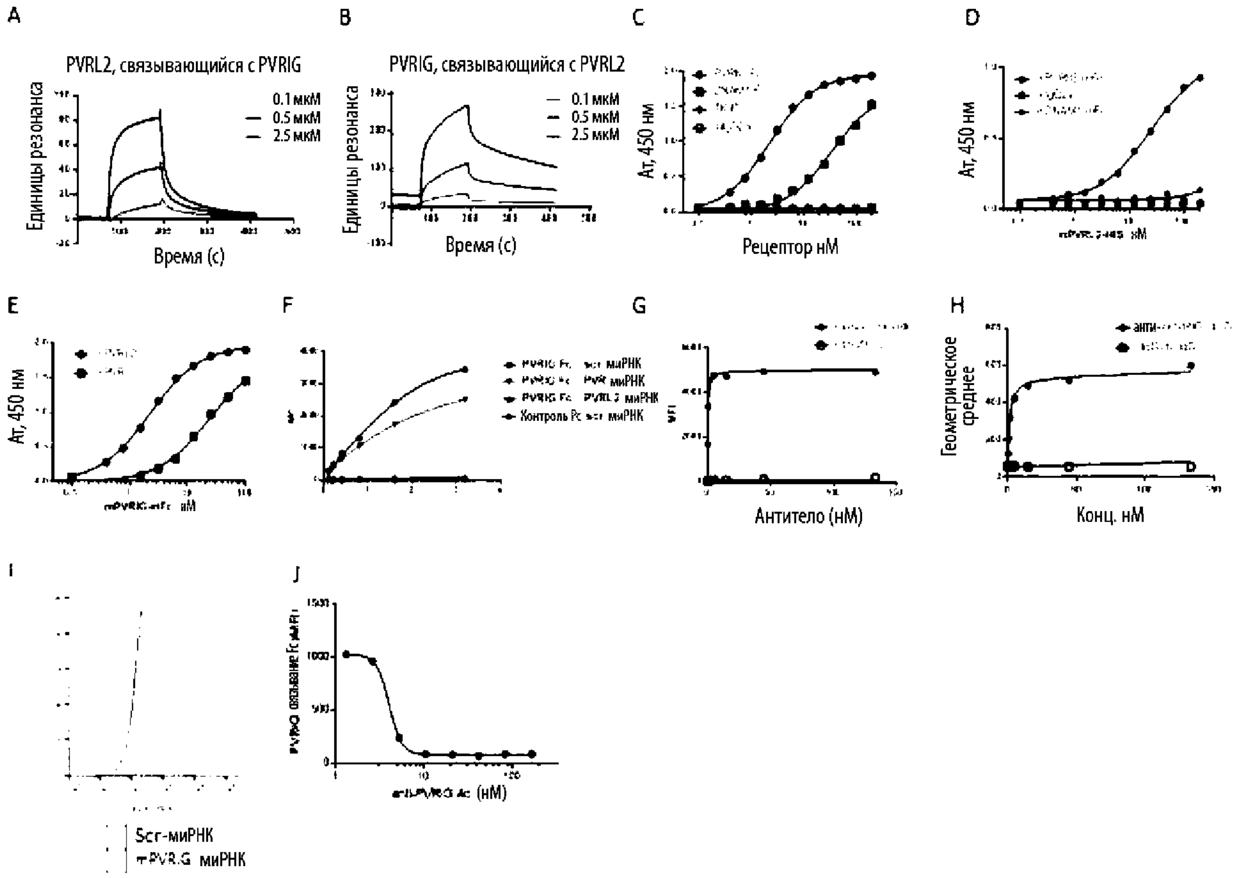
Фиг. 37


A
Экспрессия PVRIF на CD4 T-клетках (кратность экспрессии)
Мочевой пузырь
Эндометрий
Легкое
Молочная железа
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Почка
Предстательная железа
Экспрессия PVRL2 на TAM (Кратность экспрессии)
B
Экспрессия PVRIF на CD4 T-клетках (кратность экспрессии)
Мочевой пузырь
Эндометрий
Легкое
Молочная железа
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Почка
Предстательная железа
Экспрессия PVRL2 на TAM (Кратность экспрессии)

Фиг. 38

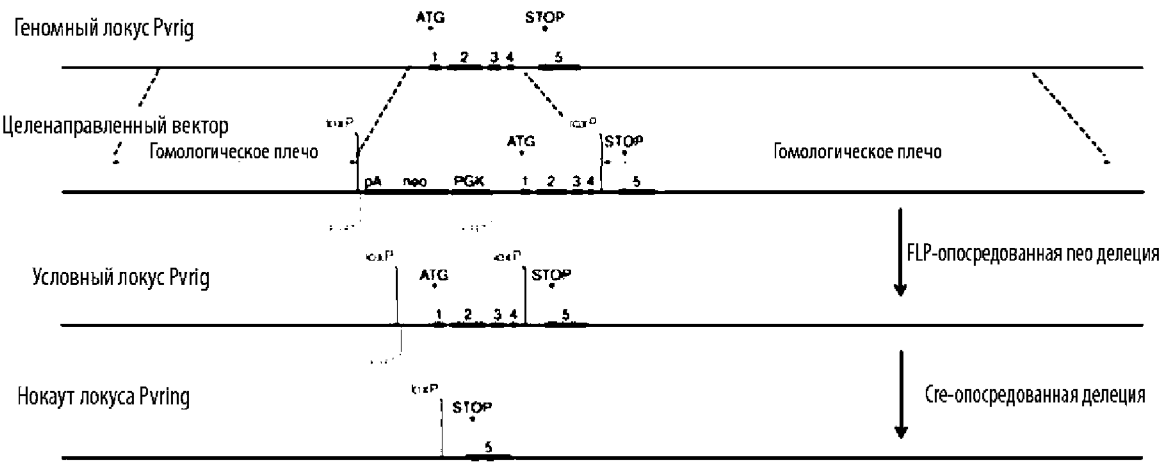

A
B
Ген:
HLA A2
Beta 2M
PVRL2
Линия клеток:
CFSE
C
Донор 234
COM701
изотип IgG4
% Пролиферации
CD8 T-клетки
Антитело нМ
D
TIL F4 T-клетки
αPVRIG
IgG4
TNF-α (пг/мл)
Антитело нМ
TIL 209 T-клетки
αPVRIG
IgG4
TNF-α (пг/мл)
Антитело нМ

Фиг. 39

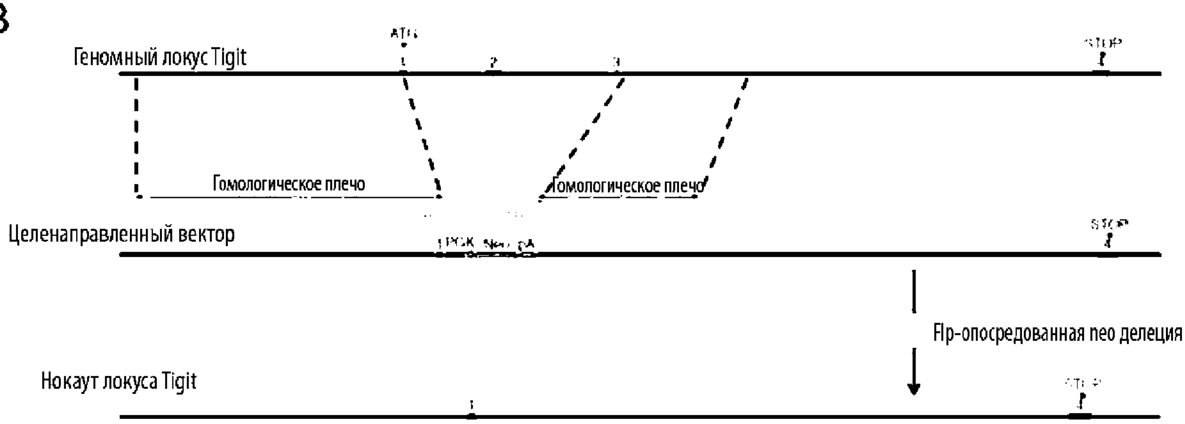

A
PVRL2, связывающийся с PVRIG
Единицы резонанса
0.1 мкМ
0.5 мкМ
2.5 мкМ
Время (с)
B
PVRIG, связывающийся с PVRL2
Единицы резонанса
0.1 мкМ
0.5 мкМ
2.5 мкМ
Время (с)
C
Ат, 450 нм
Рецептор нМ
D
Ат, 450 нм
E
Ат, 450 нм
F
PVRIG Fc scr миРНК
PVRIG Fc PVR миРНК
PVRIG Fc PVRL2 миРНК
Контроль Fc scr миРНК
G
MFI
Антитело (нМ)
H
Геометрическое среднее
Конц. нМ
I
Scr-миРНК
J
anti-PVRIG Ab (нМ)

Фиг. 40

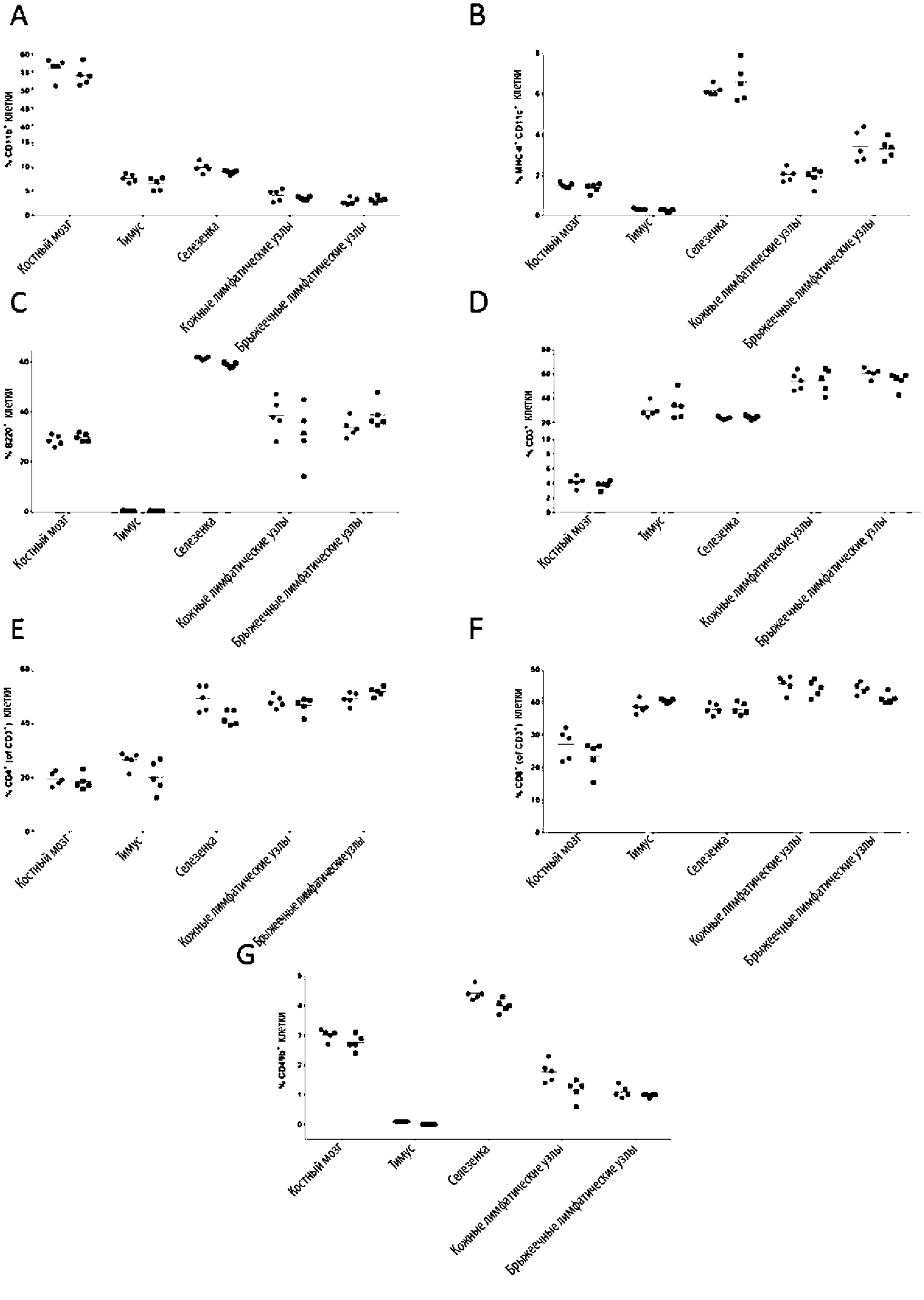
A


Геномный локус Pvrig
ATG
STOP
1 2 3 4 5
Целенаправленный вектор
Гомологическое плечо
ATG
STOP
Гомологическое плечо
pA neo PGK 1 2 3 4 5
FLP-опосредованная neo делеция
Условный локус Pvrig
ATG
STOP
1 2 3 4 5
Нокаут локуса Pvring
STOP
5
Cre-опосредованная делеция

B

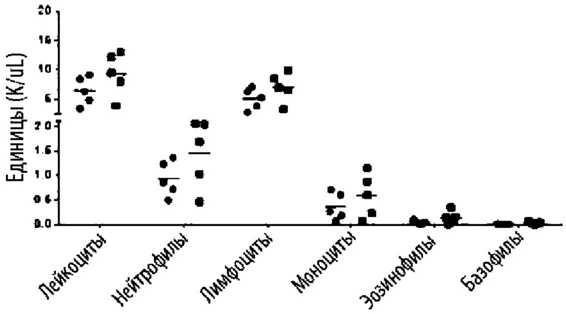

Геномный локус Tigit
2
3
Гомологическое плечо
Гомологическое плечо
Целенаправленный вектор
STOP
PGK
pA
Flp-опосредованная neo делеция
Нокаут локуса Tigit

Фиг. 41

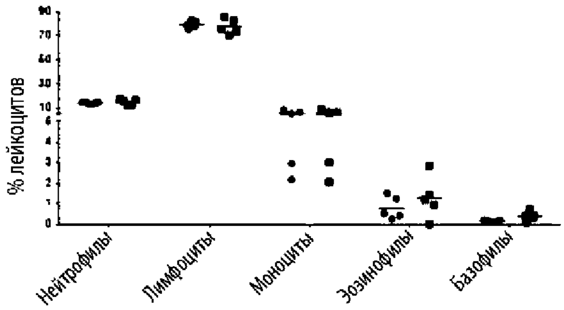

A
B
C
D
E
F
G
Костный мозг
Тимус
Селезенка
Кожные лимфатические узлы
Брыжеечные лимфатические узлы

Фиг. 41 (прододж.)

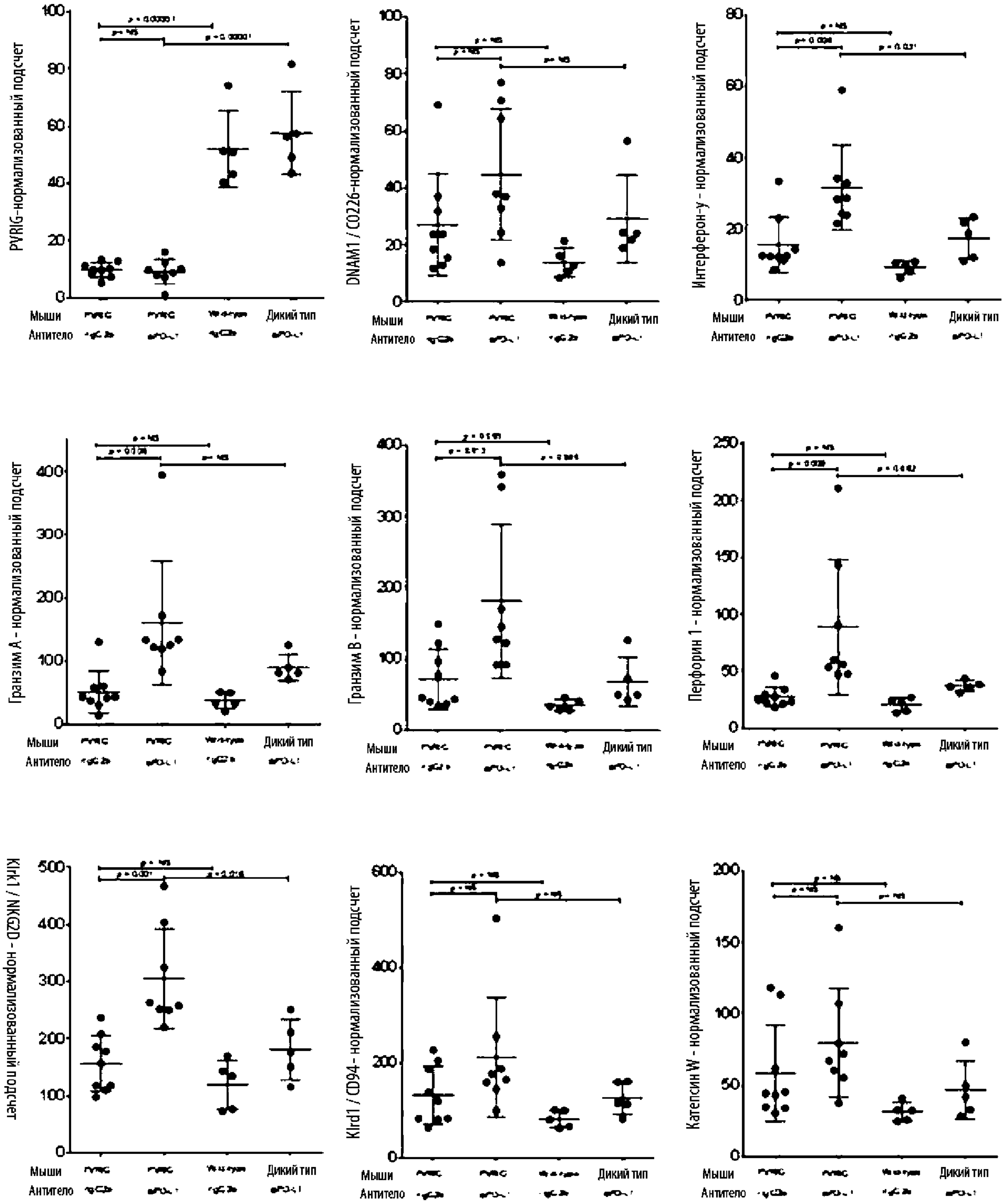
H



I

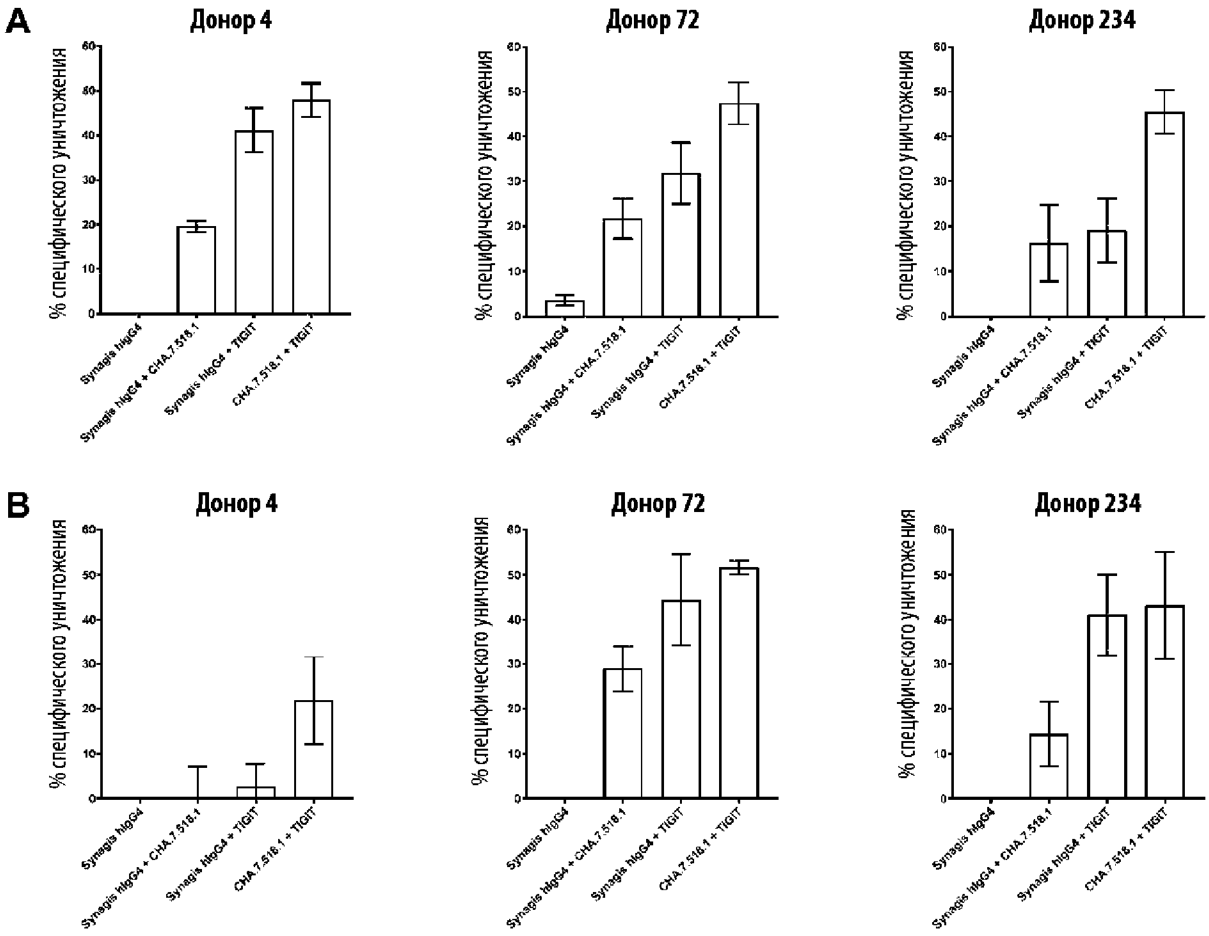


Фиг. 42

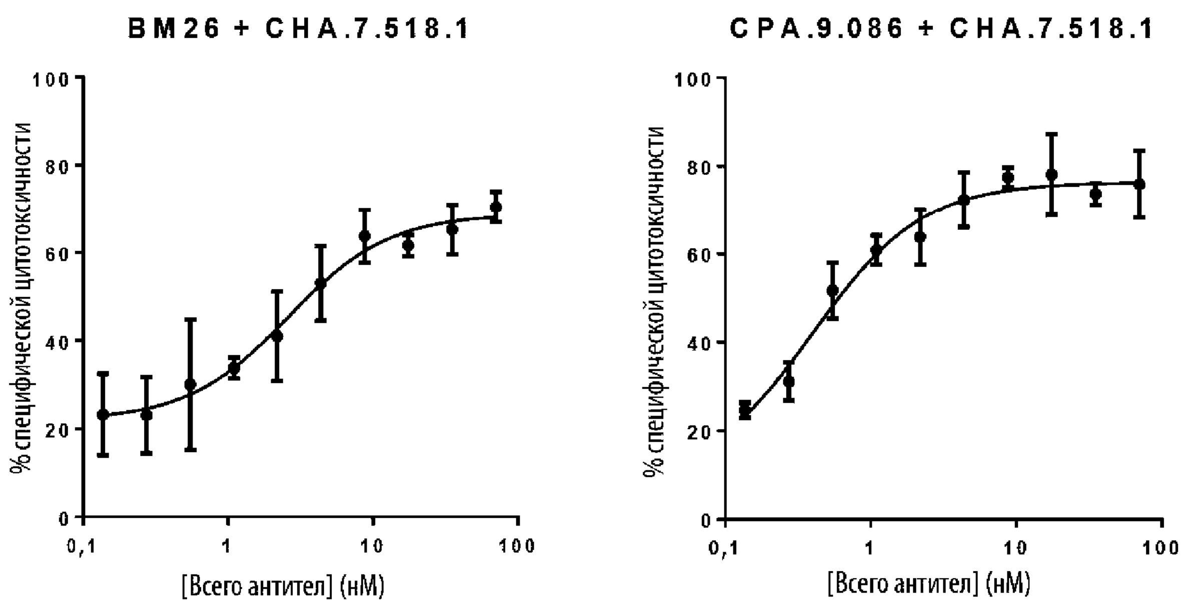


PVRIG-нормализованный подсчет
DNAM1 / CD226-нормализованный подсчет
Интерферон-γ - нормализованный подсчет
Гранзим А - нормализованный подсчет
Гранзим В - нормализованный подсчет
Перфорин 1 - нормализованный подсчет
Klrk1 / NKG2D - нормализованный подсчет
Klrd1 / CD94- нормализованный подсчет
Катепсин W - нормализованный подсчет
Мыши
Антитело
Дикий тип

Фиг. 43


A
Донор 4
Донор 72
Донор 234
% специфического уничтожения
Synagis hIgG4
Synagis hIgG4 + CHA.7.518.1
Synagis hIgG4 + TIGIT
CHA.7.518.1 + TIGIT
B
Донор 4
Донор 72
Донор 234
% специфического уничтожения
Synagis hIgG4
Synagis hIgG4 + CHA.7.518.1
Synagis hIgG4 + TIGIT
CHA.7.518.1 + TIGIT

Фиг. 44

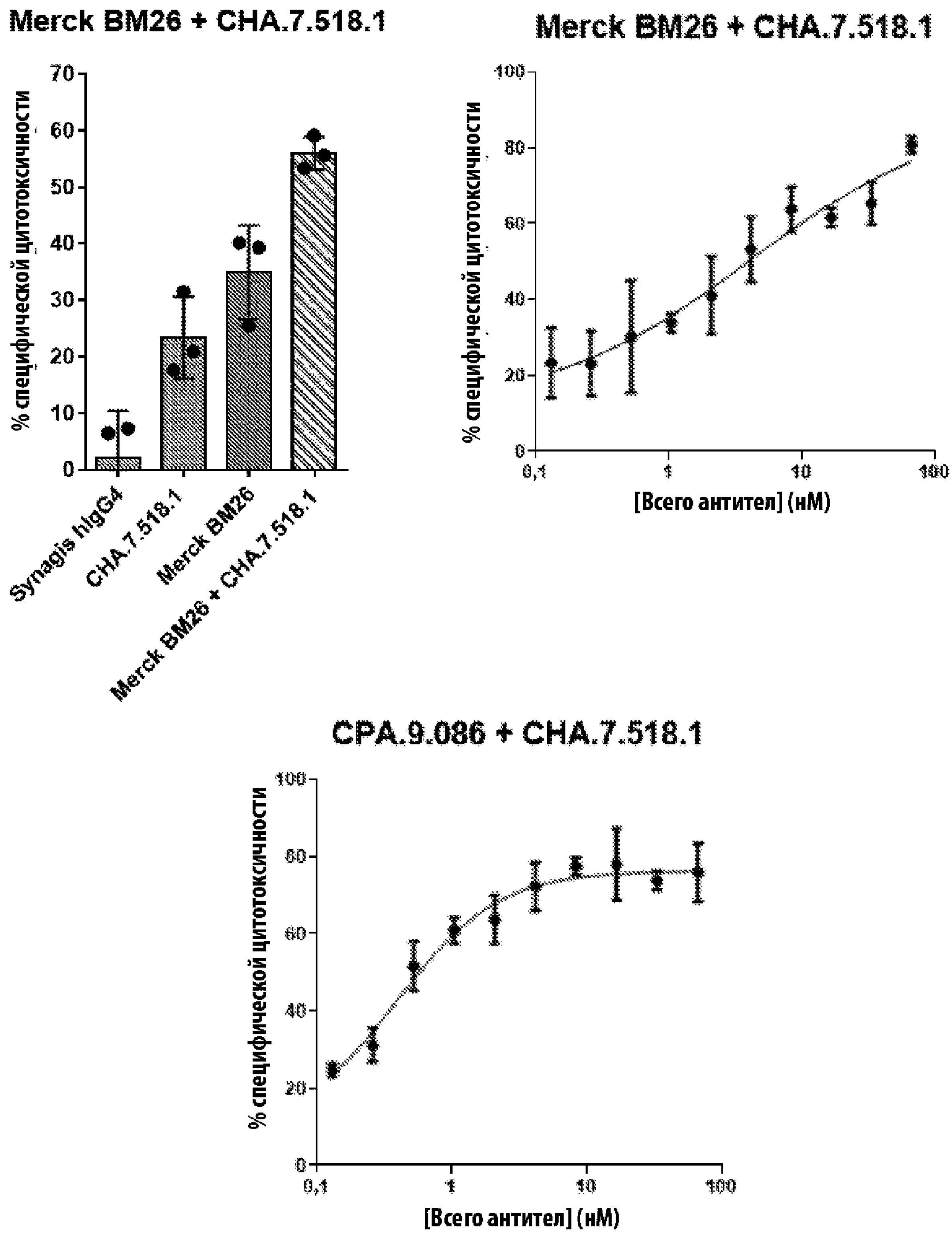

BM26 + CHA.7.518.1
% специфической цитотоксичности
[Всего антител] (нМ)
0
20
40
60
80
100
0,1
1
10
100
CPA.9.086 + CHA.7.518.1
% специфической цитотоксичности
[Всего антител] (нМ)

Фиг. 45

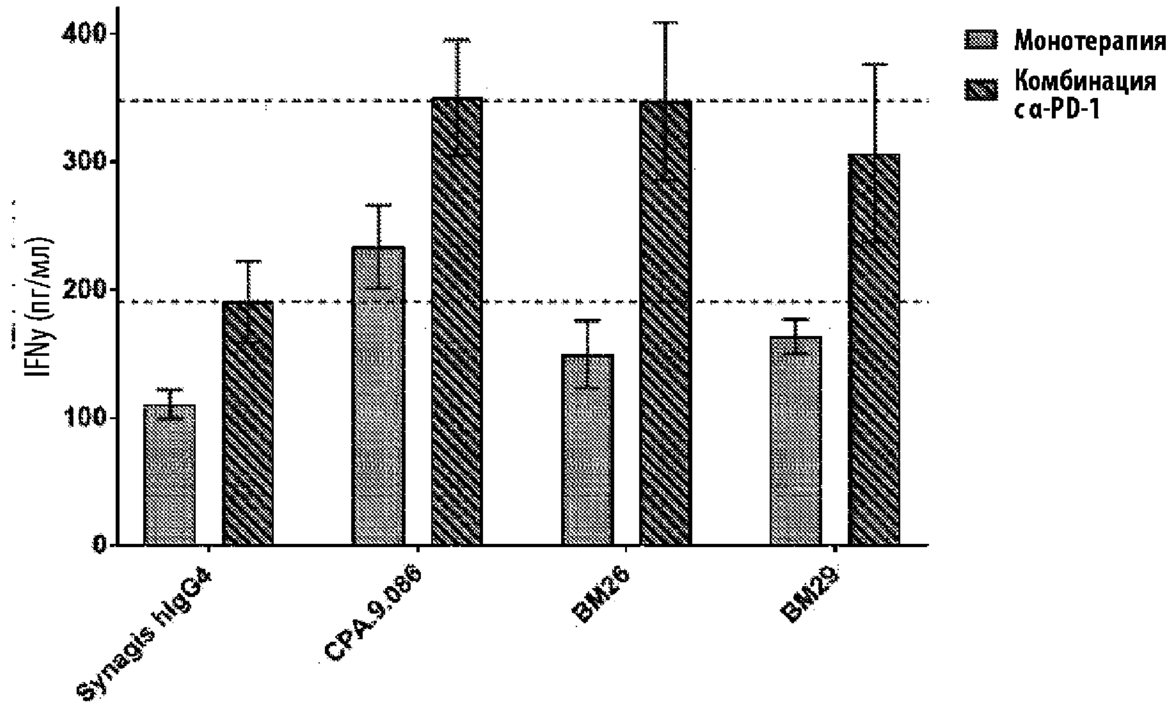
CPA9.086 CDR последовательности

Определение	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
IMGT	GFTFSSYA **(SEQ ID NO: 1105)**	ISYAGEVK **(SEQ ID NO: 1107)**	ARDPLPLHYYGMDV **(SEQ ID NO: 1109)**	SSNMGRRP **(SEQ ID NO: 1111)**	SQN **(SEQ ID NO: 1113)**	AVWDDIGRVLQ **(SEQ ID NO: 1115)**
Кабат	SYAMH **(SEQ ID NO: 1106)**	VISYAGEVKYYADSVKG **(SEQ ID NO: 1108)**	DPLPLHYYGMDV **(SEQ ID NO: 1110)**	SGSSSNMGRRPVN **(SEQ ID NO: 1112)**	SQNQRPS **(SEQ ID NO: 1114)**	AVWDDIGRVLQ **(SEQ ID NO: 1116)**

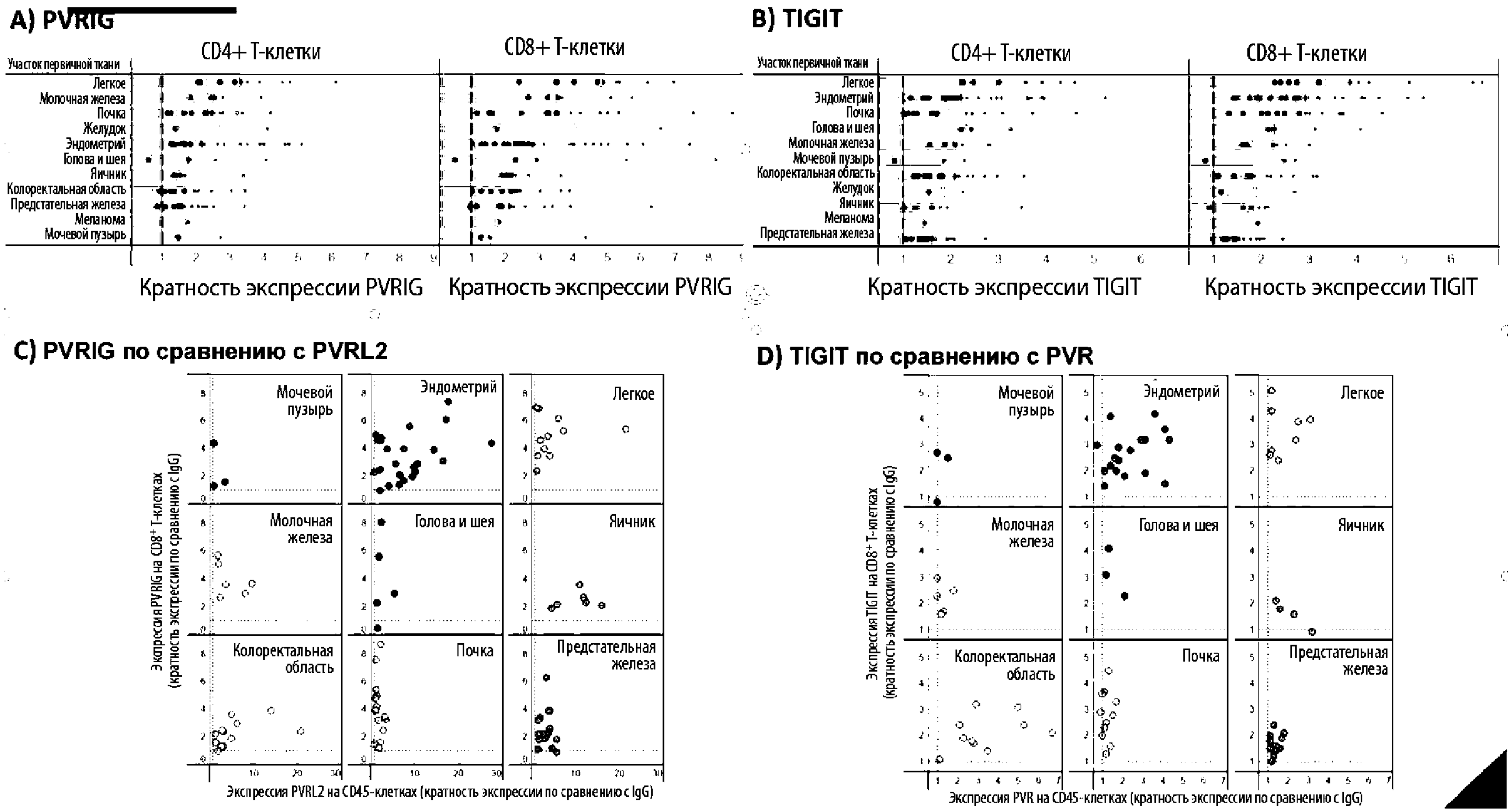
Фиг. 46


Merck BM26 + CHA.7.518.1
% специфической цитотоксичности
70
60
50
40
30
20
10
0
Synagis hIgG4
CHA.7.518.1
Merck BM26
Merck BM26 + CHA.7.518.1
Merck BM26 + CHA.7.518.1
% специфической цитотоксичности
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
[Всего антител] (нМ)
CPA.9.086 + CHA.7.518.1
% специфической цитотоксичности
100
80
60
40
20
0
0,1
1
10
100
[Всего антител] (нМ)

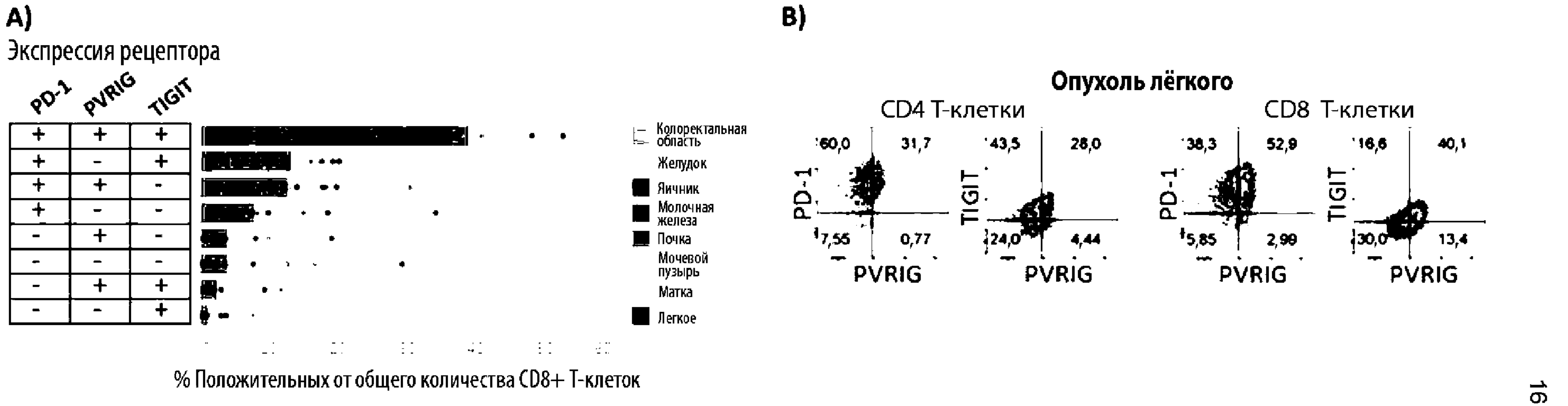
Фиг. 47


400
300
200
100
0
IFNγ (пг/мл)
Synagis hIgG4
CPA.9.086
BM26
BM29
Монотерапия
Комбинация с α-PD-1

Фиг. 48

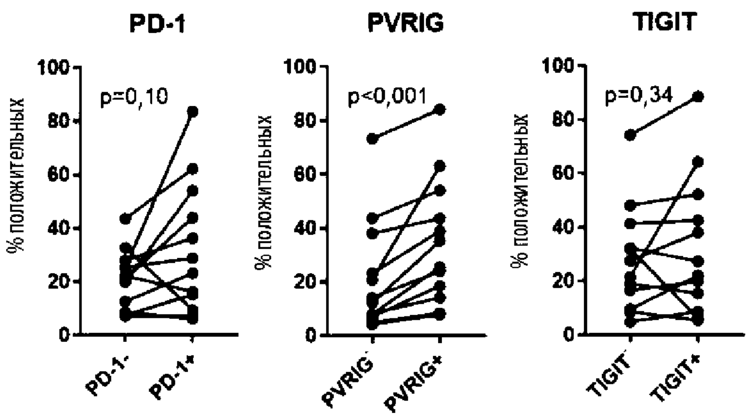

A) PVRIG
B) TIGIT
Участок первичной ткани
CD4+ T-клетки
CD8+ T-клетки
Легкое
Молочная железа
Почка
Желудок
Эндометрий
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Предстательная железа
Меланома
Мочевой пузырь
Кратность экспрессии PVRIG
Кратность экспрессии TIGIT
C) PVRIG по сравнению с PVRL2
Экспрессия PVRIG на CD8+ T-клетках (кратность экспрессии по сравнению с IgG)
Экспрессия PVRL2 на CD45-клетках (кратность экспрессии по сравнению с IgG)
D) TIGIT по сравнению с PVR
Экспрессия TIGIT на CD8+ T-клетках (кратность экспрессии по сравнению с IgG)
Экспрессия PVR на CD45-клетках (кратность экспрессии по сравнению с IgG)

Фиг. 49

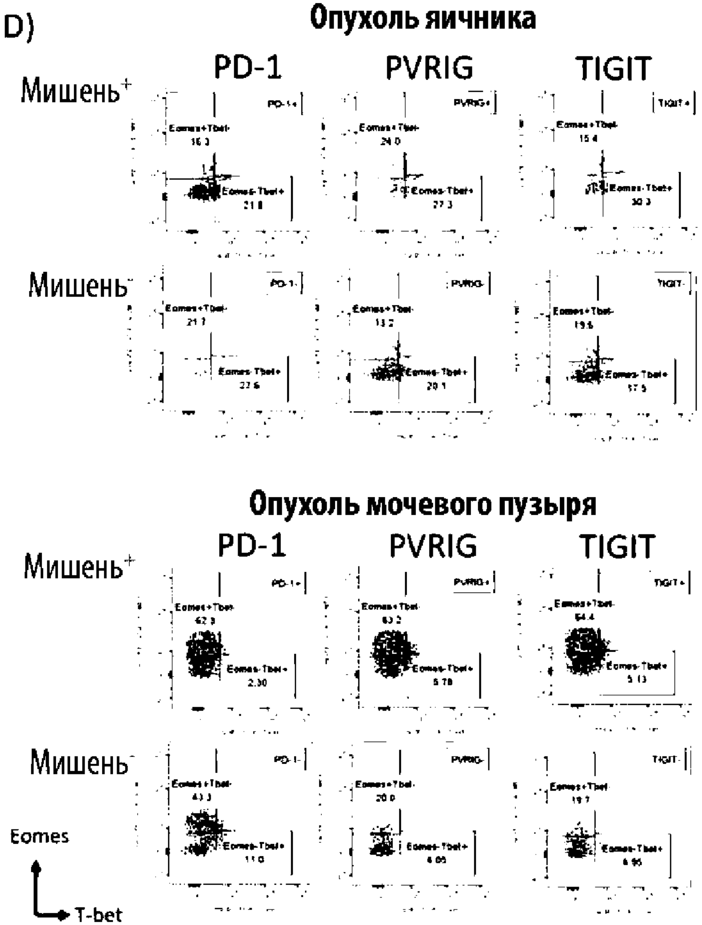

A)
Экспрессия рецептора
PD-1
PVRIG
TIGIT
Колоректальная область
Желудок
Яичник
Молочная железа
Почка
Мочевой пузырь
Матка
Легкое
% Положительных от общего количества CD8+ T-клеток
B)
Опухоль лёгкого
CD4 T-клетки
CD8 T-клетки
PD-1
TIGIT
PVRIG
60,0
31,7
7,55
0,77
43,5
28,0
24,0
4,44
38,3
52,9
5,85
2,99
16,6
40,1
30,0
13,4

Фиг. 49 (продолжение)

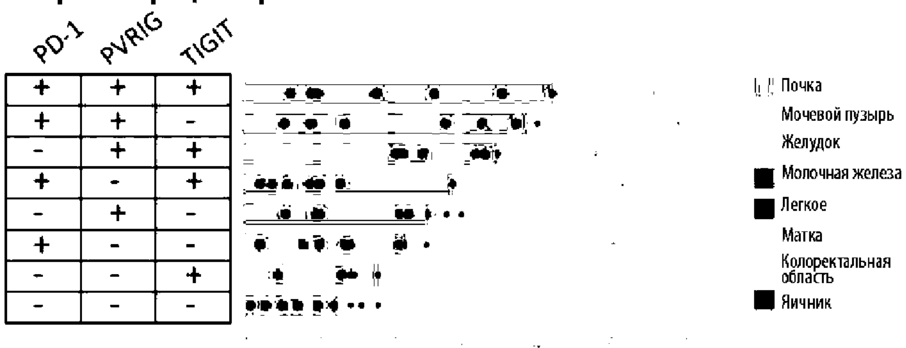
C) **Процент Eomes+ Tbet-клеток в CD8 T-клетке**



D)

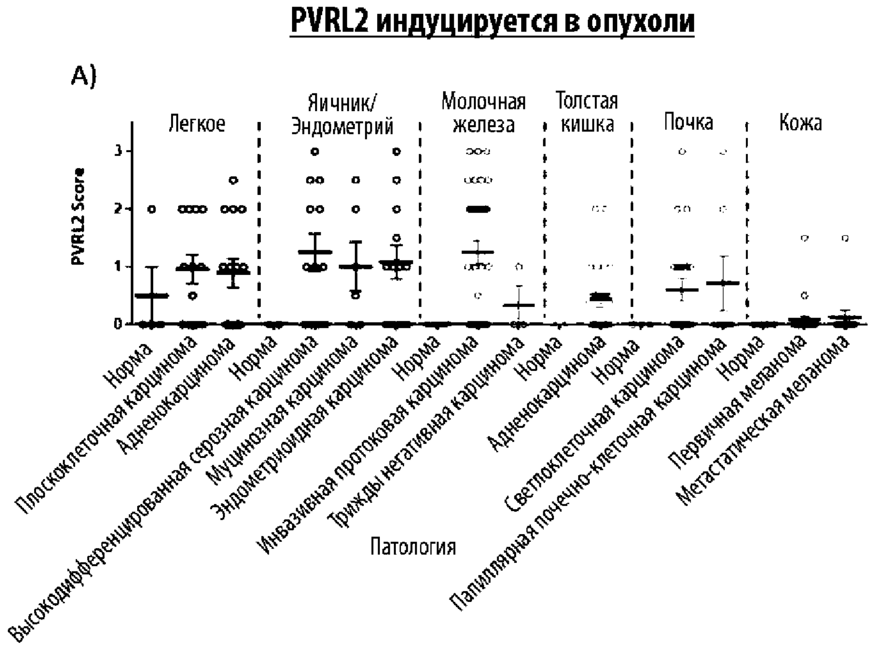


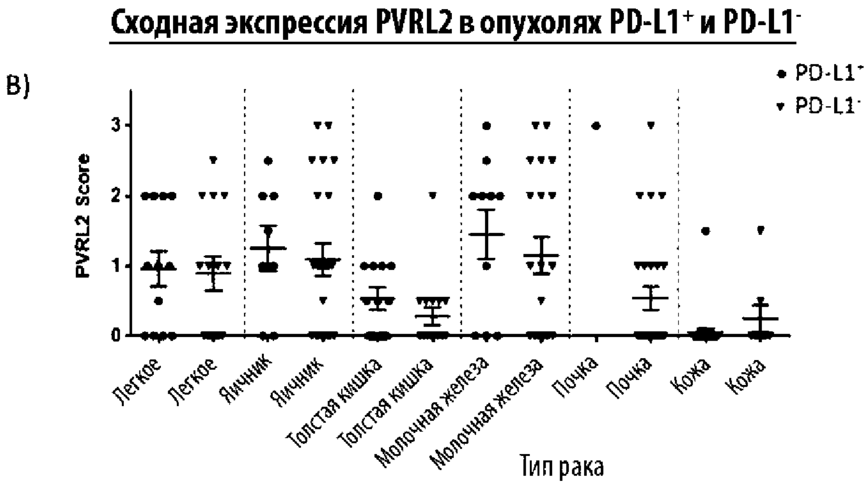
E) **Экспрессия рецептора**

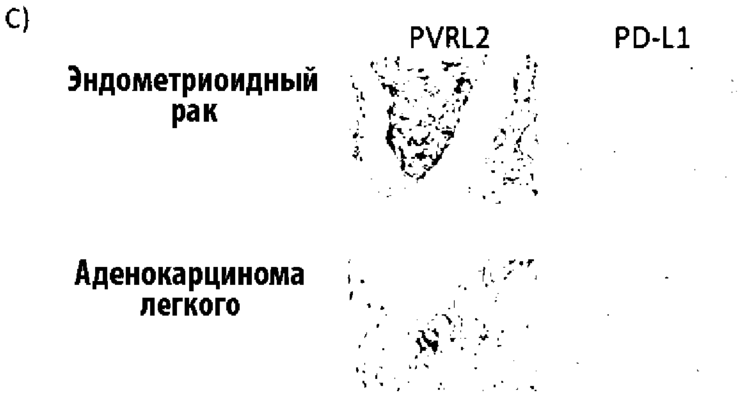


% Eomes+ T-bet- каждого подмножества, экспрессируемого PD1, PVRIG, TIGIT

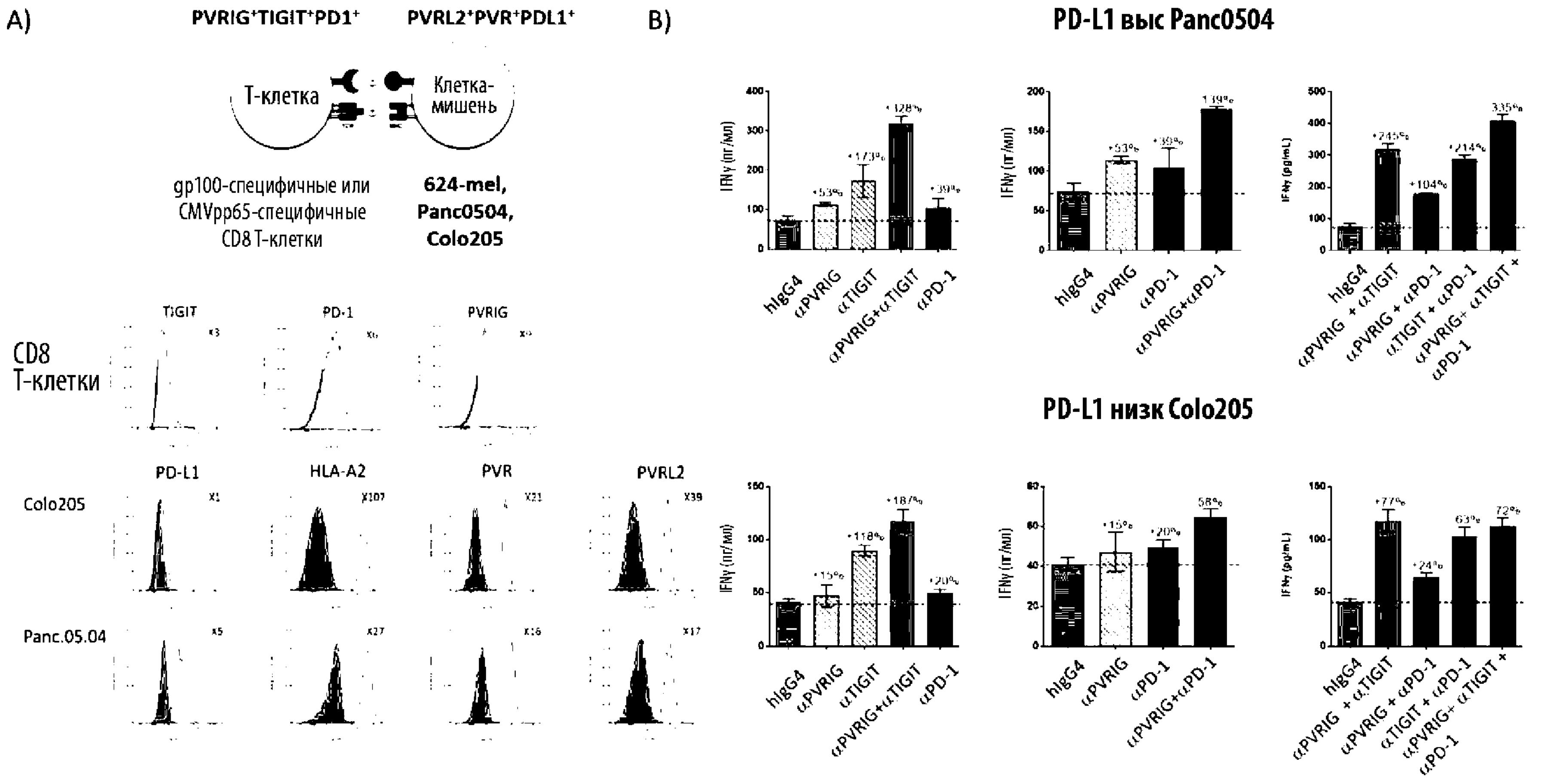
Фиг. 50


PVRL2 индуцируется в опухоли
A)
Легкое
Яичник/ Эндометрий
Молочная железа
Толстая кишка
Почка
Кожа
PVRL2 Score
Норма
Плоскоклеточная карцинома
Аденокарцинома
Норма
Высокодифференцированная серозная карцинома
Муцинозная карцинома
Эндометриоидная карцинома
Норма
Инвазивная протоковая карцинома
Трижды негативная карцинома
Норма
Аденокарцинома
Норма
Светлоклеточная карцинома
Папиллярная почечно-клеточная карцинома
Норма
Первичная меланома
Метастатическая меланома
Патология

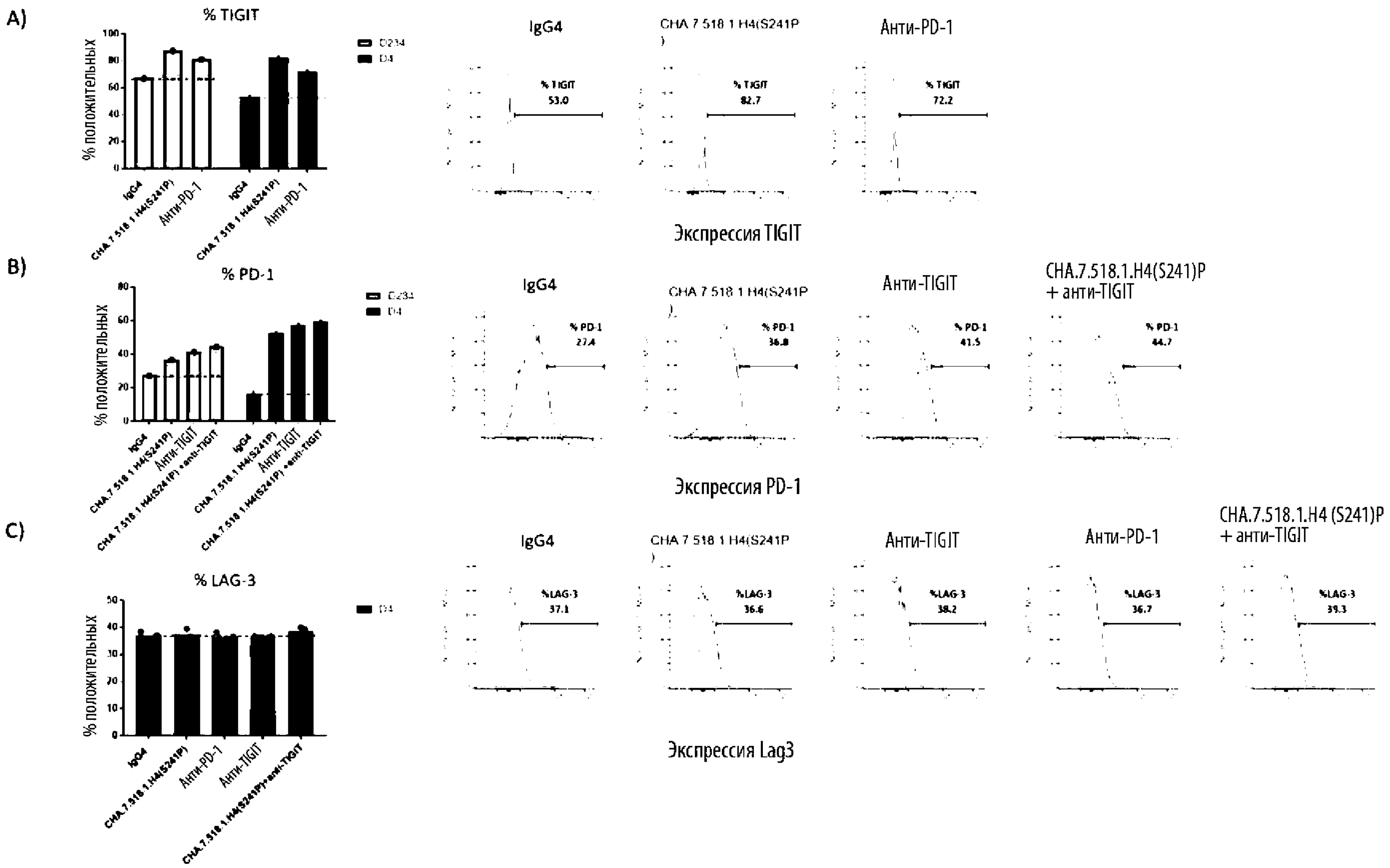

Сходная экспрессия PVRL2 в опухолях PD-L1+ и PD-L1-
B)
PD-L1+
PD-L1-
PVRL2 Score
Легкое
Легкое
Яичник
Яичник
Толстая кишка
Толстая кишка
Молочная железа
Молочная железа
Почка
Почка
Кожа
Кожа
Тип рака


C)
PVRL2
PD-L1
Эндометриоидный рак
Аденокарцинома легкого

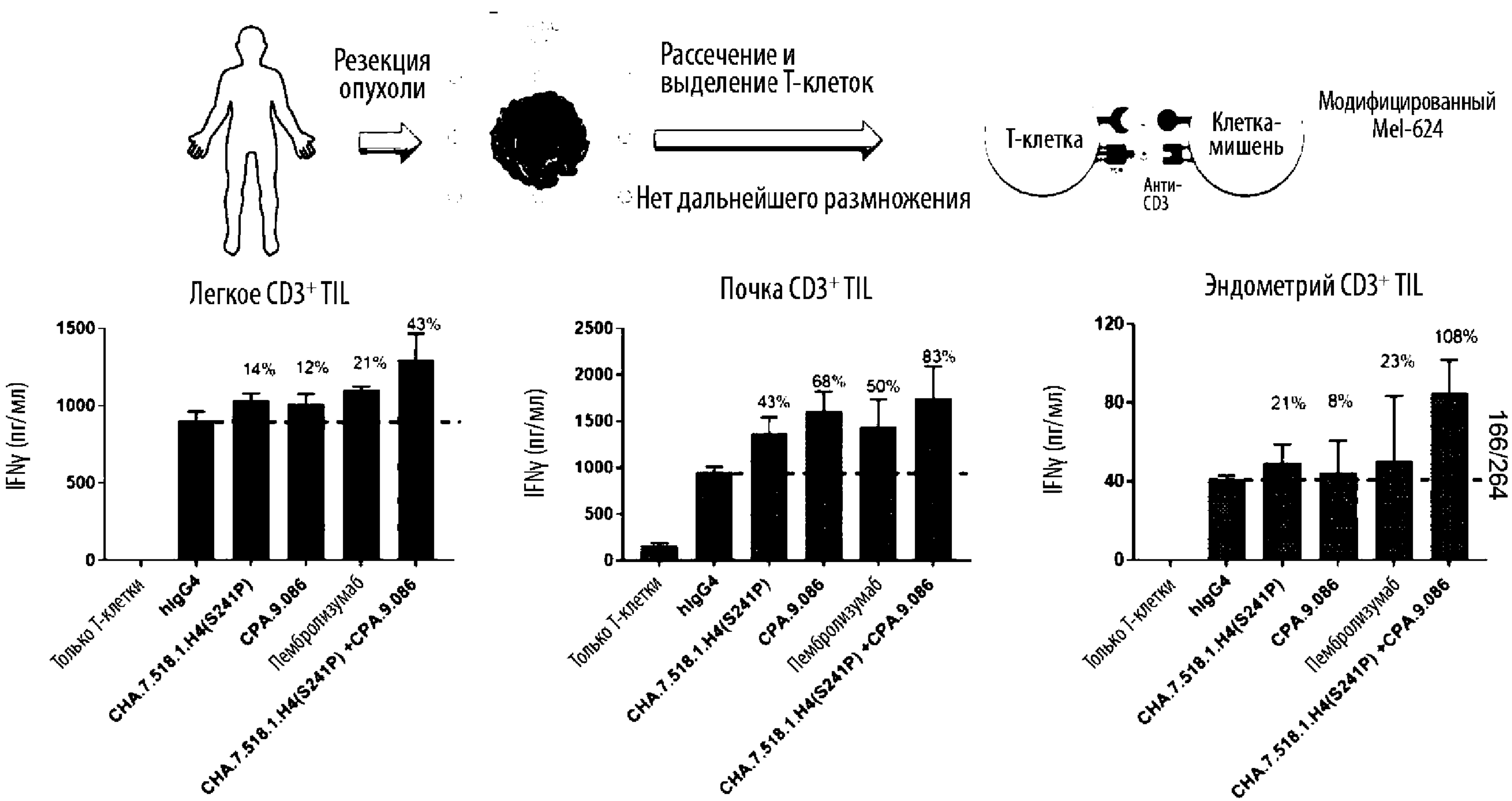
Фиг. 51


A)
PVRIG+TIGIT+PD1+
PVRL2+PVR+PDL1+
T-клетка
Клетка-мишень
gp100-специфичные или
CMVpp65-специфичные
CD8 T-клетки
624-mel,
Panc0504,
Colo205
TIGIT
PD-1
PVRIG
CD8
T-клетки
PD-L1
HLA-A2
PVR
PVRL2
Colo205
Panc.05.04
B)
PD-L1 выс Panc0504
PD-L1 низк Colo205
IFNγ (пг/мл)
hIgG4
αPVRIG
αTIGIT
αPVRIG+αTIGIT
αPD-1
αPVRIG+αPD-1
αPVRIG + αTIGIT
αPVRIG + αPD-1
αTIGIT + αPD-1
αPVRIG+ αTIGIT +
αPD-1

Фиг. 52

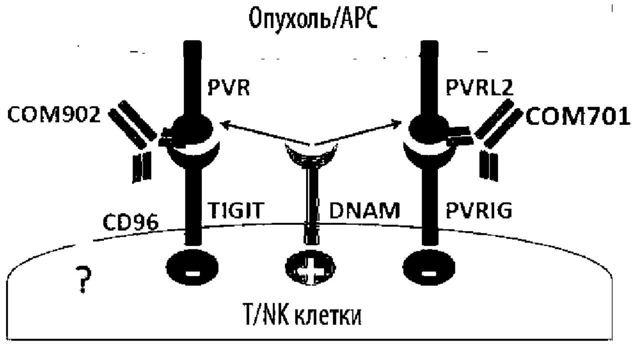

A)
% TIGIT
% положительных
D234
D4
IgG4
CHA 7 518 1 H4(S241P)
Анти-PD-1
% TIGIT
53.0
82.7
72.2
Экспрессия TIGIT
B)
% PD-1
Анти-TIGIT
CHA.7.518.1.H4(S241)P + анти-TIGIT
27.4
36.8
41.5
44.7
Экспрессия PD-1
C)
% LAG-3
%LAG-3
37.1
36.6
38.2
36.7
39.3
CHA.7.518.1.H4 (S241)P + анти-TIGIT
Экспрессия Lag3

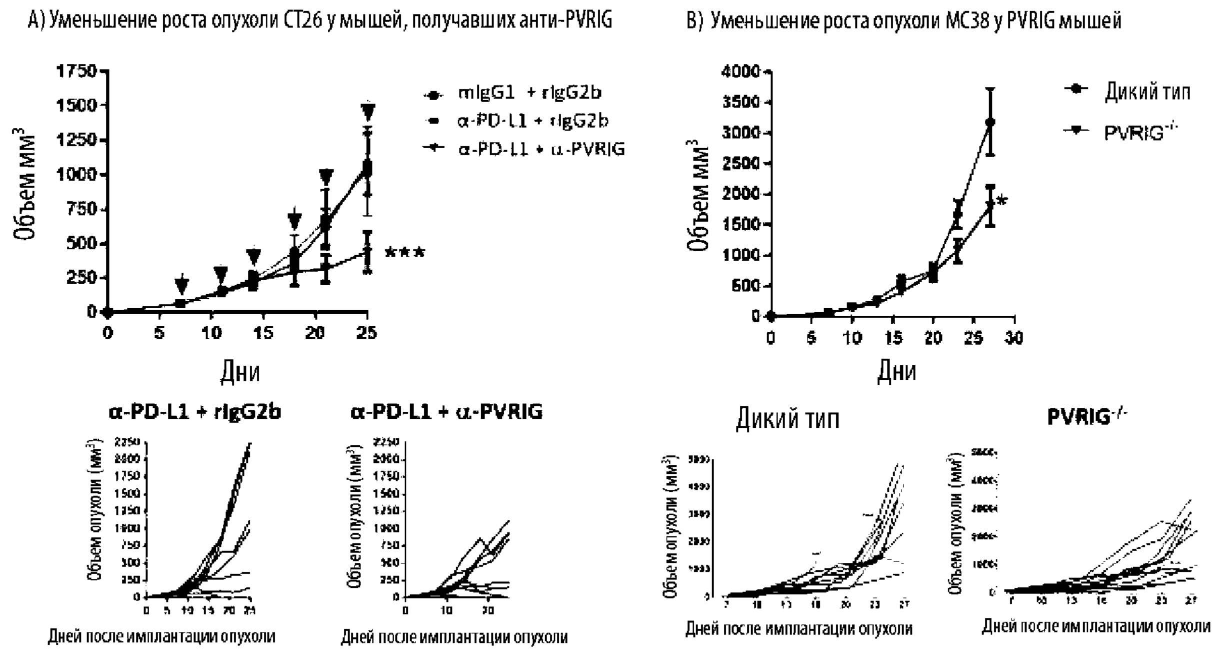
Фиг. 53



Резекция опухоли
Рассечение и выделение Т-клеток
Нет дальнейшего размножения
Т-клетка
Клетка-мишень
Анти-CD3
Модифицированный Mel-624
Легкое CD3+ TIL
Почка CD3+ TIL
Эндометрий CD3+ TIL
IFNγ (пг/мл)
1500
1000
500
0
2500
2000
120
80
40
14%
12%
21%
43%
68%
50%
83%
8%
23%
108%
166/264
Только Т-клетки
hIgG4
CHA.7.518.1.H4(S241P)
CPA.9.086
Пембролизумаб
CHA.7.518.1.H4(S241P) +CPA.9.086

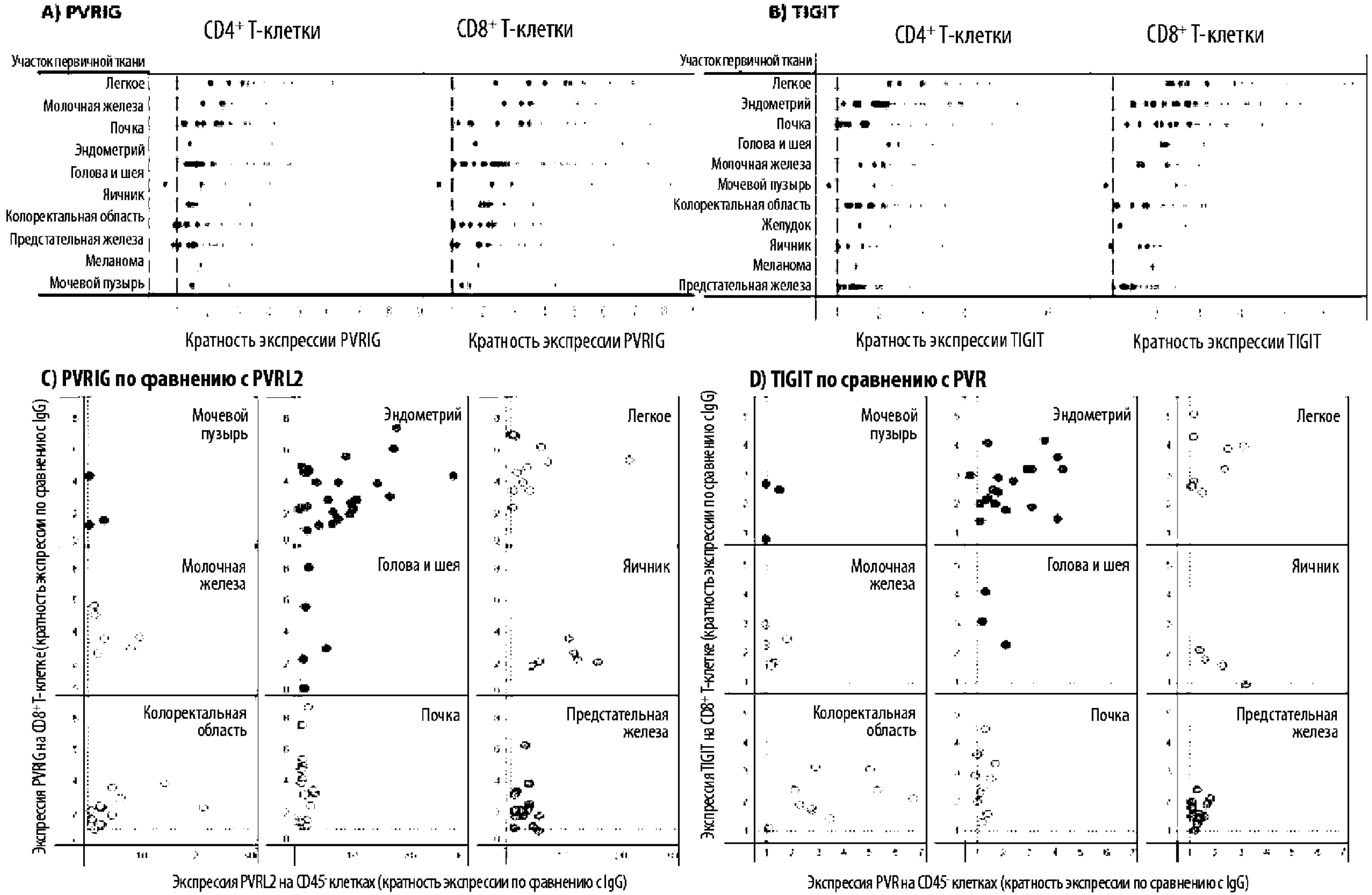
Фиг. 54





167/264

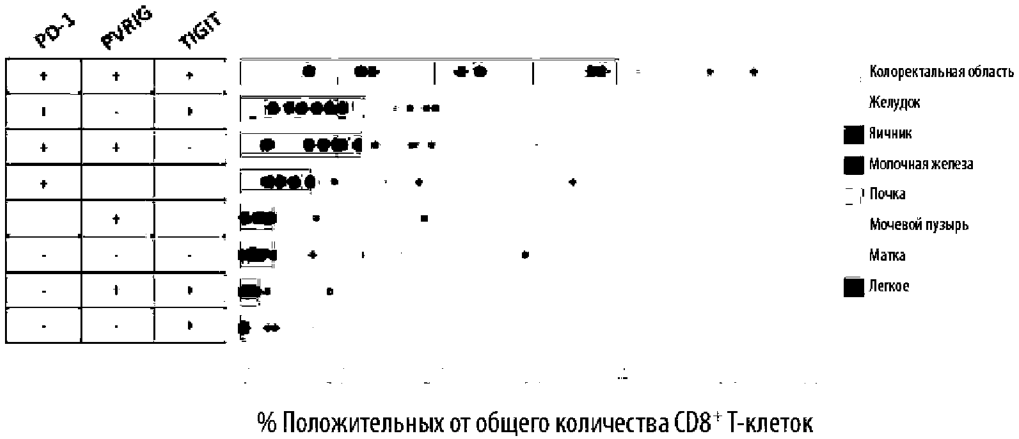
Фиг. 55



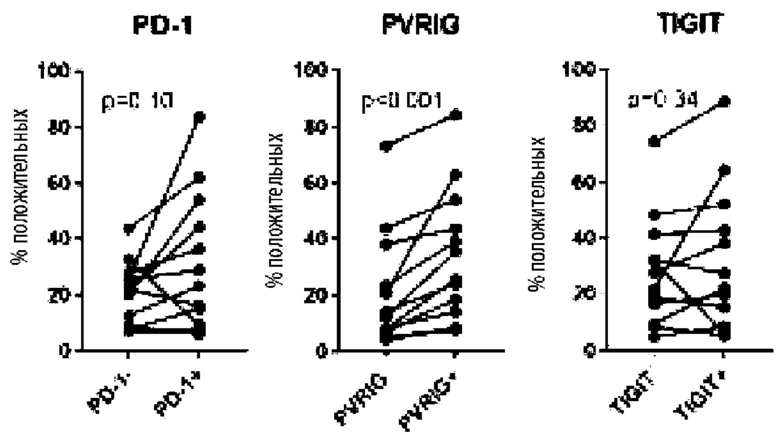
A) PVRIG
CD4⁺ Т-клетки
CD8⁺ Т-клетки
Участок первичной ткани
Легкое
Молочная железа
Почка
Эндометрий
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Предстательная железа
Меланома
Мочевой пузырь
Кратность экспрессии PVRIG
Кратность экспрессии PVRIG
B) TIGIT
CD4⁺ Т-клетки
CD8⁺ Т-клетки
Участок первичной ткани
Легкое
Эндометрий
Почка
Голова и шея
Молочная железа
Мочевой пузырь
Колоректальная область
Желудок
Яичник
Меланома
Предстательная железа
Кратность экспрессии TIGIT
Кратность экспрессии TIGIT
C) PVRIG по сравнению с PVRL2
Мочевой пузырь
Эндометрий
Легкое
Молочная железа
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Почка
Предстательная железа
Экспрессия PVRIG на CD8⁺ Т-клетке (кратность экспрессии по сравнению с IgG)
Экспрессия PVRL2 на CD45⁻ клетках (кратность экспрессии по сравнению с IgG)
D) TIGIT по сравнению с PVR
Мочевой пузырь
Эндометрий
Легкое
Молочная железа
Голова и шея
Яичник
Колоректальная область
Почка
Предстательная железа
Экспрессия TIGIT на CD8⁺ Т-клетке (кратность экспрессии по сравнению с IgG)
Экспрессия PVR на CD45⁻ клетках (кратность экспрессии по сравнению с IgG)

Фиг. 56

A) Экспрессия рецептора

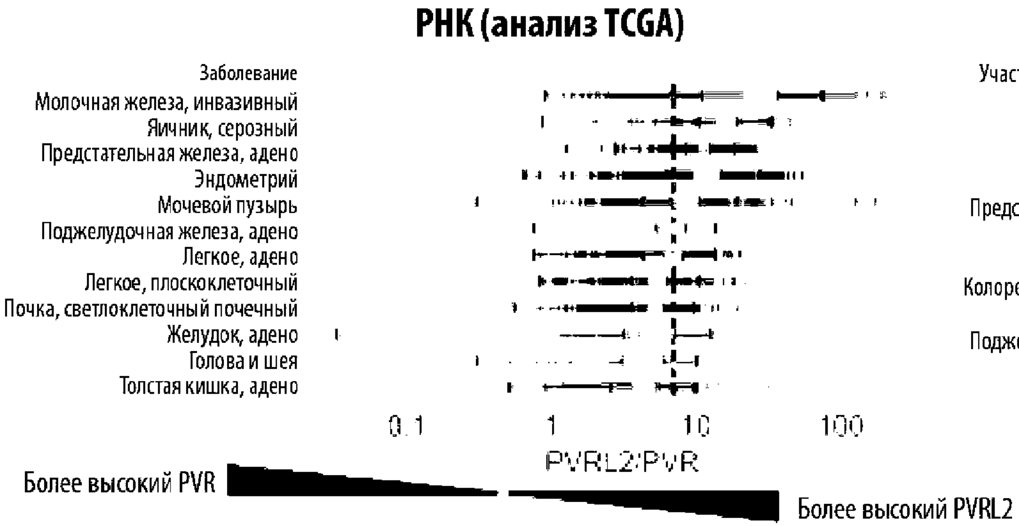


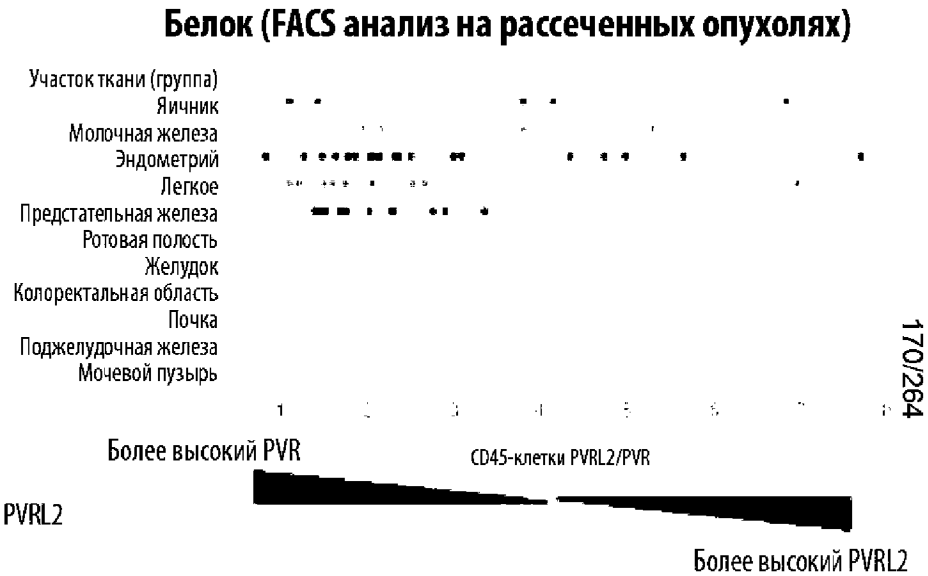
B)% Eomes⁺ Tbet⁻ клеток в CD8 T-клетке



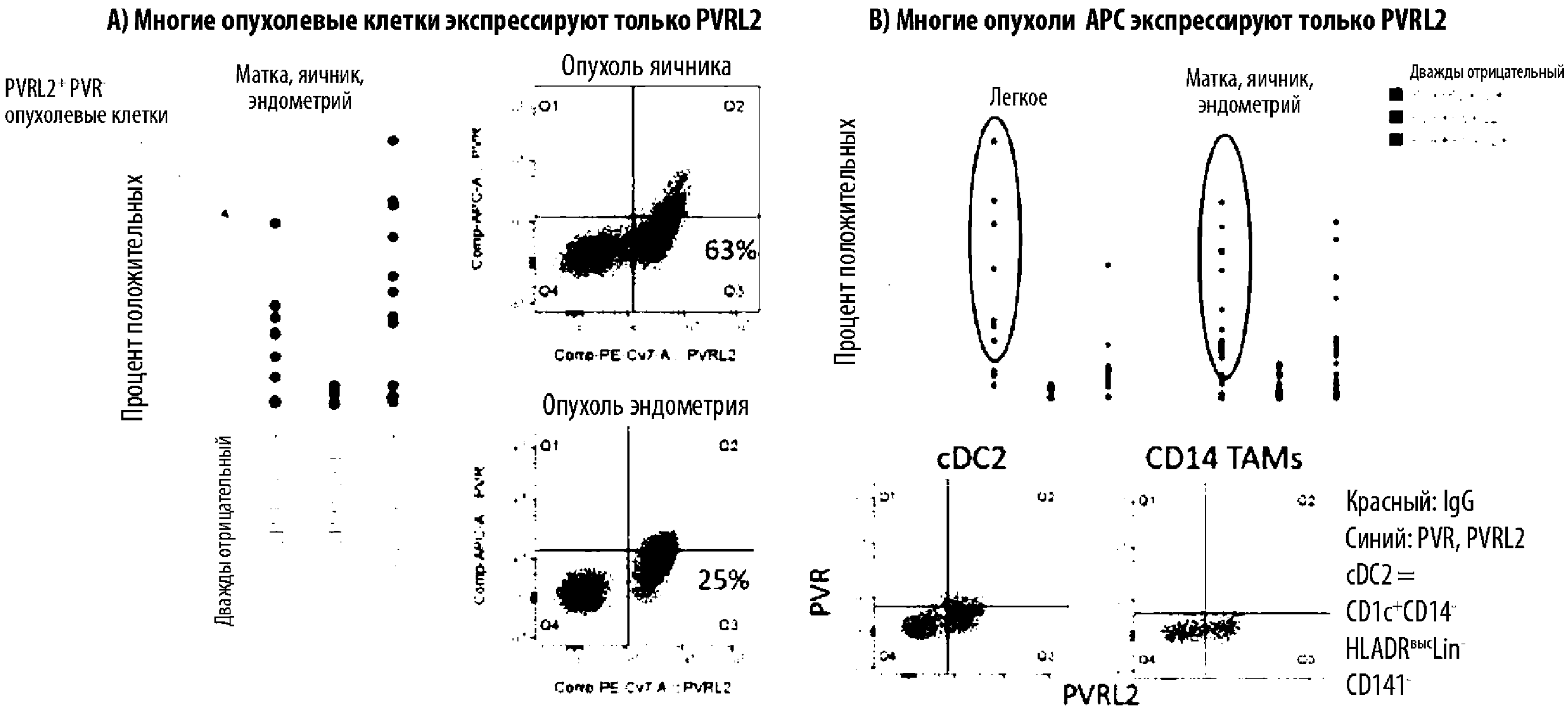
C) Экспрессия рецептора

Фиг. 57

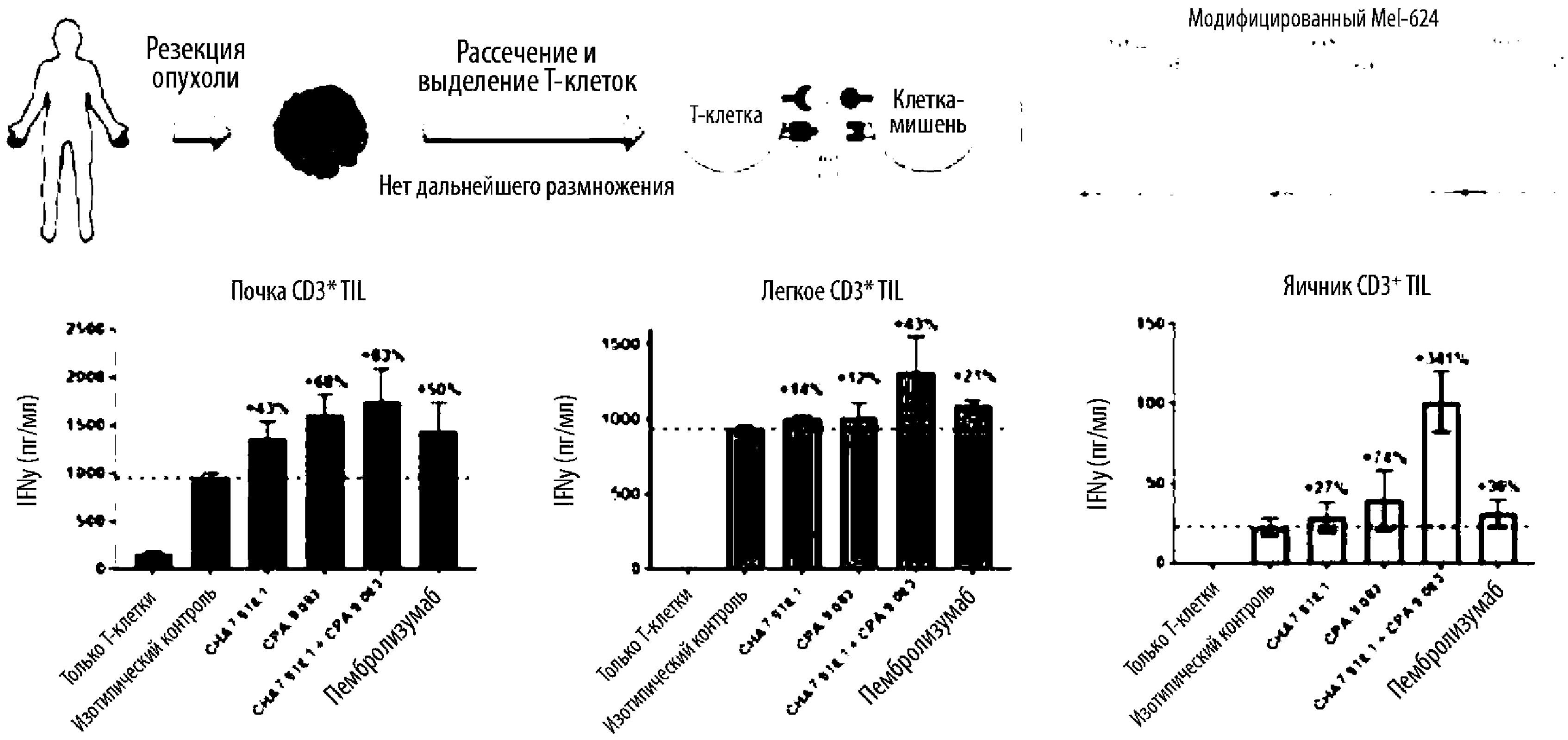

РНК (анализ TCGA)
Заболевание
Молочная железа, инвазивный
Яичник, серозный
Предстательная железа, адено
Эндометрий
Мочевой пузырь
Поджелудочная железа, адено
Легкое, адено
Легкое, плоскоклеточный
Почка, светлоклеточный почечный
Желудок, адено
Голова и шея
Толстая кишка, адено
0.1
1
10
100
PVRL2/PVR
Более высокий PVR
Более высокий PVRL2


Белок (FACS анализ на рассеченных опухолях)
Участок ткани (группа)
Яичник
Молочная железа
Эндометрий
Легкое
Предстательная железа
Ротовая полость
Желудок
Колоректальная область
Почка
Поджелудочная железа
Мочевой пузырь
1
Более высокий PVR
CD45-клетки PVRL2/PVR
Более высокий PVRL2

Фиг. 58

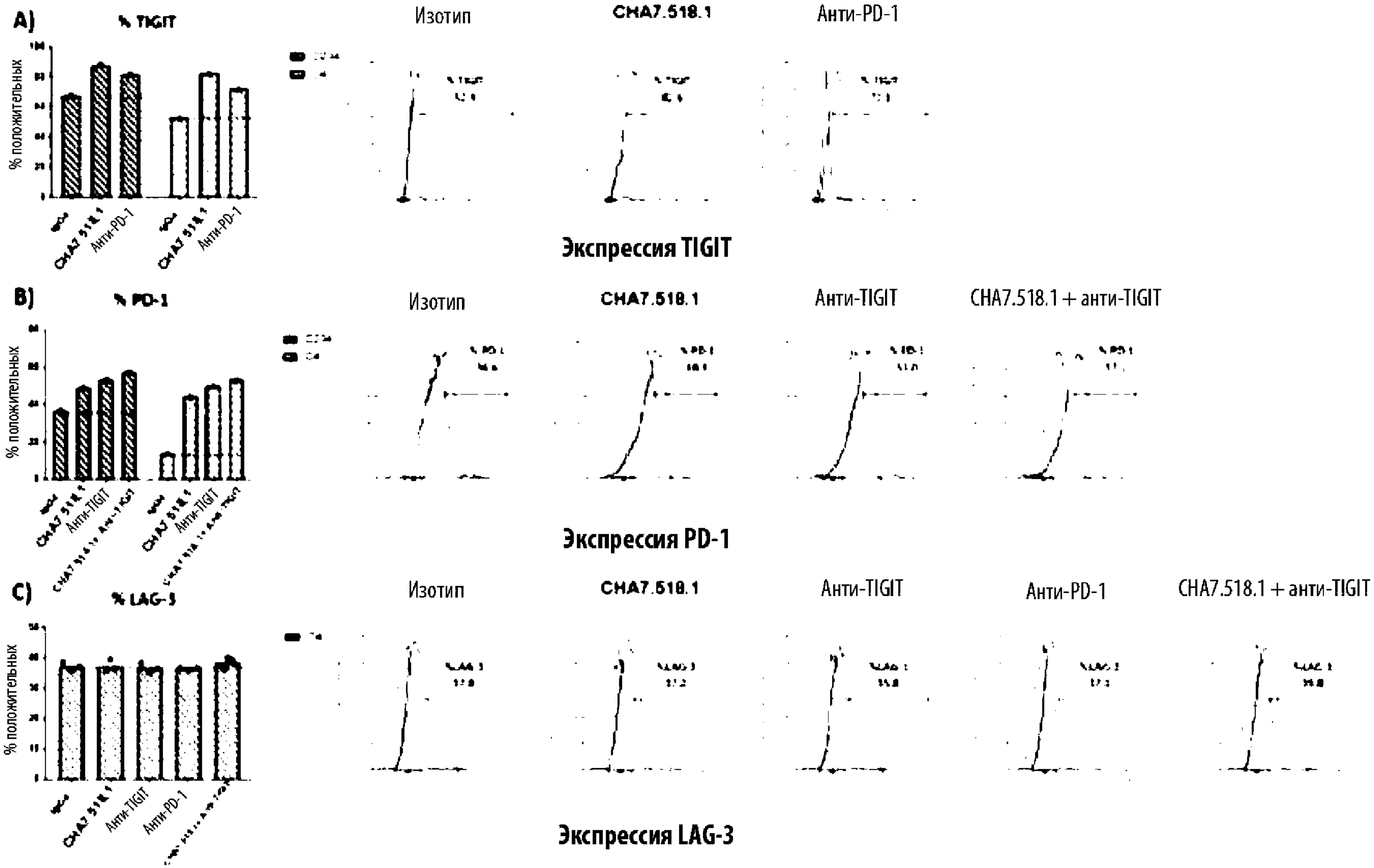

A) Многие опухолевые клетки экспрессируют только PVRL2
PVRL2+ PVR- опухолевые клетки
Матка, яичник, эндометрий
Процент положительных
Дважды отрицательный
Опухоль яичника
Q1
Q2
Q4
Q3
63%
Comp-APC-A :: PVR
Comp-PE-Cy7-A :: PVRL2
Опухоль эндометрия
25%
B) Многие опухоли APC экспрессируют только PVRL2
Легкое
Матка, яичник, эндометрий
Дважды отрицательный
Процент положительных
cDC2
CD14 TAMs
PVR
PVRL2
Красный: IgG
Синий: PVR, PVRL2
cDC2 =
CD1c+CD14-
HLADRвысLin-
CD141-

Фиг. 59

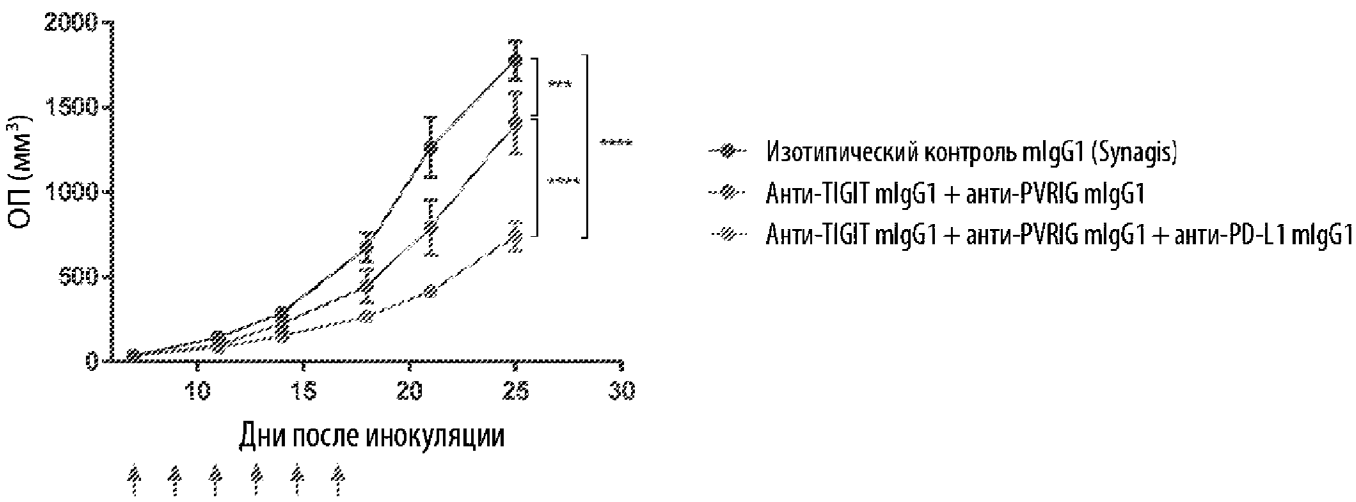


Резекция опухоли
Рассечение и выделение Т-клеток
Нет дальнейшего размножения
Т-клетка
Клетка-мишень
Модифицированный Mel-624
Почка CD3* TIL
Легкое CD3* TIL
Яичник CD3+ TIL
IFNy (пг/мл)
+43%
+60%
+83%
+50%
+14%
+12%
+43%
+21%
+27%
+74%
+341%
+36%
Только Т-клетки
Изотипический контроль
Пембролизумаб

Фиг. 60

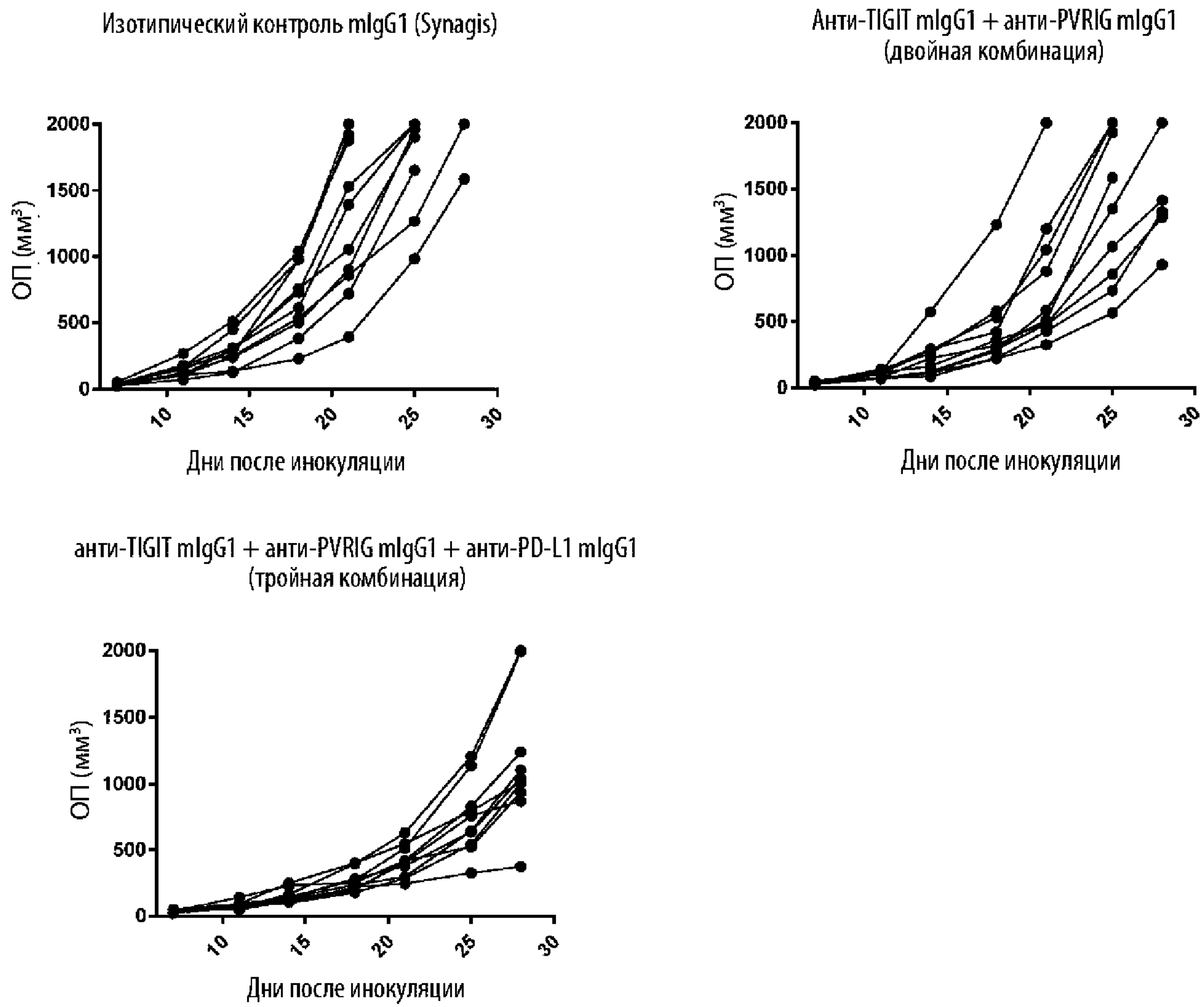

A)
% TIGIT
% положительных
CHA7.518.1
Анти-PD-1
Изотип
CHA7.518.1
Анти-PD-1
Экспрессия TIGIT
B)
% PD-1
% положительных
Анти-TIGIT
Изотип
CHA7.518.1
Анти-TIGIT
CHA7.518.1 + анти-TIGIT
Экспрессия PD-1
C)
% LAG-3
% положительных
CHA7.518.1
Анти-TIGIT
Анти-PD-1
Изотип
CHA7.518.1
Анти-TIGIT
Анти-PD-1
CHA7.518.1 + анти-TIGIT
Экспрессия LAG-3

Фиг. 61А

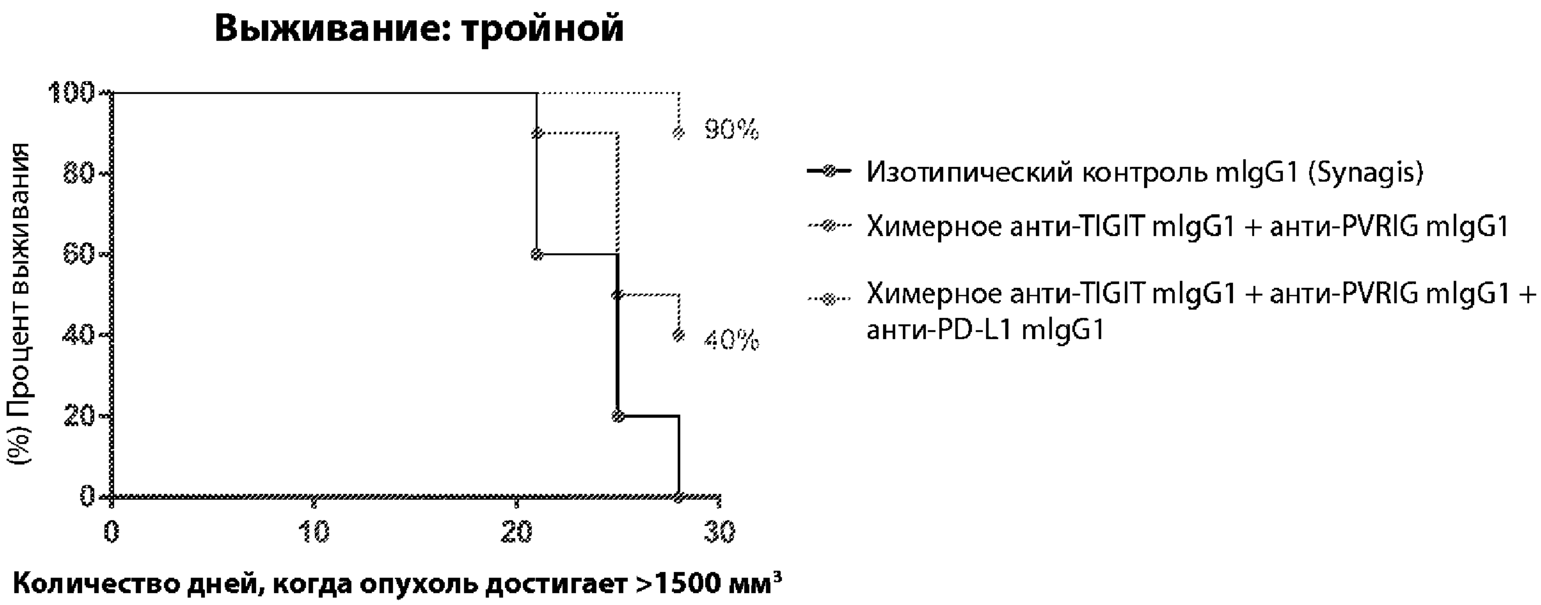


TGI по сравнению с изотипическим контролем mIgG1	День 18	День 21	День 25
анти-TIGIT + анти-PVRIG mIG1	34	37,3	20,7
анти-TIGIT mIgG1 + анти-PVRIG mIG1 + анти-PDL1 mIgG1	60,6	67,2	58,3

Фиг. 61B


Изотипический контроль mIgG1 (Synagis)
2000
1500
1000
500
0
ОП (мм³)
10
15
20
25
30
Дни после инокуляции
Анти-TIGIT mIgG1 + анти-PVRIG mIgG1
(двойная комбинация)
2000
1500
1000
500
0
ОП (мм³)
10
15
20
25
30
Дни после инокуляции
анти-TIGIT mIgG1 + анти-PVRIG mIgG1 + анти-PD-L1 mIgG1
(тройная комбинация)
2000
1500
1000
500
0
ОП (мм³)
10
15
20
25
30
Дни после инокуляции

Фиг. 61C


Выживание: тройной
100
80
60
40
20
0
(%) Процент выживания
0
10
20
30
90%
40%
Количество дней, когда опухоль достигает >1500 мм³
Изотипический контроль mIgG1 (Synagis)
Химерное анти-TIGIT mIgG1 + анти-PVRIG mIgG1
Химерное анти-TIGIT mIgG1 + анти-PVRIG mIgG1 + анти-PD-L1 mIgG1

Фиг. 62A

Из W02017100541 (Medimmune, LLC; также US20170306025; Дурвулумаб)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 2 из W02017100541)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS	1117
vhCDR1 (SEQ ID NO: 3 из W02017100541)	RYWMS	1118
vhCDR2 (SEQ ID NO: 4 из W02017100541)	NIKQDGSEKYYVDSVKG	1119
vhCDR3 (SEQ ID NO: 5 из W02017100541)	EGGWFGELAFD	1120
Легкая цепь (SEQ ID NO: 1 из W02017100541)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK	1121
vlCDR1 (SEQ ID NO: 6 из W02017100541)	RASQRVSSSYLA	1122
vlCDR2 (SEQ ID NO: 7 из W02017100541)	DASSRAT	1123
vlCDR3 (SEQ ID NO: 8 из W02017100541)	QQYGSLPWT	1124

Фиг. 62B

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 34 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSAASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	1125
Легкая цепь (SEQ ID NO: 36 из US2017281764)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLFTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1126

Фиг. 62С

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 23 из WO2015009856)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSA	1127
vhCDR1 (SEQ ID NO: 17 из WO2015009856)	GFTFSDSWIH	1128
vhCDR2 (SEQ ID NO: 18 из WO2015009856)	WISPYGGSTYYADSVKG	1129
vhCDR3 (SEQ ID NO: 19 из WO2015009856)	RHWPGGFDY	1130
Легкая цепь (SEQ ID NO: 24 из WO2015009856)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR	1131
vlCDR1 (SEQ ID NO: 20 из WO2015009856)	RASQDVSTAVA	1132
vlCDR2 (SEQ ID NO: 21 из WO2015009856)	SASFLYS	1133
vlCDR3 (SEQ ID NO: 22 из WO2015009856)	QQYLYHPAT	1134

Фиг. 62D

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 40 из WO2015009856)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV A WISPYGG STYY ADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQG TLVTVSSASTK (SEQ ID N0: 40), или	1135
Легкая цепь (SEQ ID NO: из WO2015009856)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTA VA WYQQKPGKAPKLLIYSASFL YSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYL YHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID N0: 24).	1136

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 41 из WO2015009856)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGQG TLVTVSS	1137
Легкая цепь (SEQ ID NO: из WO2015009856)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR	1138

Фиг. 62E

Из US20160222117 (GENENTECH, INC.)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 20 из US20160222117)	EVQLVESCGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISRDTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSA	1139
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 23 из US20160222117)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISRDTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSA	1140
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 24 из US20160222117)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSWIHWVRQAPGKGLEWVAWILPYGGSS YYADSVKGRFTISRDTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVT VSA	1141

Из US20160222117 (GENENTECH, INC.)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 21 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR	1142
Легкая цепь (SEQ ID NO: 26 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNVPWTFGQGTKVEIKR	1143
Легкая цепь (SEQ ID NO: 27 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAPPWTFGQGTKVEIKR	1144

Фиг. 62F

Из US20160222117 (GENENTECH, INC.)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 28 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTVPWTFGQGTKVEIKR	1145
Легкая цепь (SEQ ID NO: 29 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVINTFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTVPRTFGQGTKVEIKR	1146
Легкая цепь (SEQ ID NO: 30 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGVPRTFGQGTKVEIKR	1147
Легкая цепь (SEQ ID NO: 31 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLFTPPTFGQGTKVEIKR	1148
Легкая цепь (SEQ ID NO: 32 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFITPTTFGQGTKVEIKR	1149
Легкая цепь (SEQ ID NO: 33 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTPPTFGQGTKVEIKR	1150
Легкая цепь (SEQ ID NO: 34 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFFYTPPTFGQGTKVEIKR	1151

Фиг. 62G

Из US20160222117 (GENENTECH, INC.)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO: 35 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLFTPPTFGQGTKVEIKR	1152
Легкая цепь (SEQ ID NO: 36 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYTPPTFGQGTKVEIKR	1153
Легкая цепь (SEQ ID NO: 37 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWYHPPTFGQGTKVEIKR	1154
Легкая цепь (SEQ ID NO: 38 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFYIPPTFGQGTKVEIKR	1155
Легкая цепь (SEQ ID NO: 39 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYWYTPYTFGQGTKVEIKR	1156
Легкая цепь (SEQ ID NO: 40 из US20160222117)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYFIPPTFGQGTKVEIKR	1157

Фиг. 62H

Из WO2013079174 (Merck; Авелумаб или A09-246-2)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 32 из WO2013079174)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1158
Легкая цепь (SEQ ID NO: из WO2013079174)	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1159

Фиг. 62I

Из US8217149 (Hoffman La Roche; Атезолизумаб)

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (VH) (SEQ ID NO: 20 из US8217149)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA	1160
Легкая цепь (VL) (SEQ ID NO: 21 из US8217149)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKWYSASFLYSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYLYH PATFGQGTKVEIKR	1161

Атезолизумаб (альтернативная последовательность))

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (из базы данных IMGT или базы данных DrugBank)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	1162
Легкая цепь (из базы данных IMGT или базы данных DrugBank)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1163

Фиг. 63А

CPA.7.001

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSS	1164
vhCDR1	GGTFSSYA	1165
vhCDR2	IIPIFGTA	1166
vhCDR3	AREEVSSPYGMDV	1167
Полноразмерная НС	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1168
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLG	1169
vlCDR1	TGAVTSGHY	1170
vlCDR2	DTG	1171
vlCDR3	LLSYSGASWV	1172
Полноразмерная легкая цепь	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1173

Фиг. 63B
CPA.7.003

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFSLSHFSMHWVRQVPGKGLEWLGGFDPEEGGTIPAQKFQGRLTMTEDTSTETAYMELSSLRSEDTAVYYCATGIWYSSGWPVDYWGPGTLVTVSS	1174
vhCDR1	GFSLSHFS	1175
vhCDR2	FDPEEGGT	1176
vhCDR3	ATGIWYSSGWPVDY	1177
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1178
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLDSSGYNYVDWYLQKPGQSPQLLISLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPITFGQGTRLEIKR	1179
vlCDR1	QSLLDSSGYNY	1180
vlCDR2	LGS	1181
vlCDR3	MQALQTPIT	1182
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLDSSGYNYVDWYLQKPGQSPQLLISLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1183

Фиг. 63C
CPA.7.004

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSE DTAVYYCATVSRVRGVINYYYYMDV WGKGTTVTVSS	1184
vhCDR1	GYTLTELS	1185
vhCDR2	FDPEDGET	1186
vhCDR3	ATVSRVRGVINYYYYMDV	1187
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSE DTAVYYCATVSRVRGVINYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1188
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPPTFGGGTKLEIKR	1189
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	1190
vlCDR2	LGS	1191
vlCDR3	MQALQTPPT	1192
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1193

Фиг. 63D
CPA.7.006

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTTTVHMDLTSLRSEDTAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGTLVTVSS	1194
vhCDR1	GGTFGTYA	1195
vhCDR2	ITPISATI	1196
vhCDR3	ARGFEYSDGLLDD	1197
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTTTVHMDLTSLRSEDTAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1198
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGTKVEIKR	1199
vlCDR1	QSLFYSDDGNTY	1200
vlCDR2	RLS	1201
vlCDR3	MQHMEFPLT	1202
Полноразмерная легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1203

Фиг. 63E
CPA.7.008

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCVVSSGSISSTNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNSSLKSRVTISEDKSKNQISLRLSSVTAADTAVYYCARVGPAAIYYWGQGTLVTVSS	1204
vhCDR1	SGSISSTNW	1205
vhCDR2	IYHSGST	1206
vhCDR3	ARVGPAAIYY	1207
Полноразмерная HC	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCVVSSGSISSTNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNSSLKSRVTISEDKSKNQISLRLSSVTAADTAVYYCARVGPAAIYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1208
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGYEGAAWLQQHQGHAPKLLLYRNNNRPSGISKRFSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLNAVVFGGGTQLTVLG	1209
vlCDR1	SNNVGYEG	1210
vlCDR2	RNN	1211
vlCDR3	SAWDSSLNAVV	1212
Полноразмерная легкая цепь	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGYEGAAWLQQHQGHAPKLLLYRNNNRPSGISKRFSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLNAVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1213

Фиг. 63F
CPA.7.009

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	1214
vhCDR1	GYTLTELS	1215
vhCDR2	FDPEDGET	1216
vhCDR3	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	1217
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1218
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	1219
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	1220
vlCDR2	LGS	1221
vlCDR3	MQALQTPPT	1222
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1223

Фиг. 63G
CPA.7.010

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGTTVTVSS	1224
vhCDR1	GFTFSSYA	1225
vhCDR2	ISYDGSNK	1226
vhCDR3	ASSPIGYSYGYWGGMDV	1227
Полноразмерная HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1228
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANAGILIISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLG	1229
vlCDR1	SGIDVRTNK	1230
vlCDR2	FQSDSDK	1231
vlCDR3	LIWHTSGWV	1232
Полноразмерная легкая цепь	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANAGILIISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1233

Фиг. 63H
CPA.7.011

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATGPAAAGVGYYYYMDV WGKGTTVTVSS	1234
vhCDR1	GYTLTELS	1235
vhCDR2	FDPEDGET	1236
vhCDR3	ATGPAAAGVGYYYYMDV	1237
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATGPAAAGVGYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1238
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	1239
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	1240
vlCDR2	LGS	1241
vlCDR3	MQALQTPPT	1242
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1243

Фиг. 63I
CPA7.012

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGMDVWGQGTTVTVSS	1244
vhCDR1	GFTFSSYA	1245
vhCDR2	ISYDGSNK	1246
vhCDR3	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	1247
Полноразмерная HC	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1248
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCQASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQPEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKR	1249
vlCDR1	QDIRDY	1250
vlCDR2	DAS	1251
vlCDR3	QQFENLPIT	1252
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCQASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQPEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1253

Фиг. 63J
CPA.7.013

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGGYSSGFNYYYYYMDV WGKGTTVTVSS	1254
vhCDR1	GYTLTELS	1255
vhCDR2	FDPEDGET	1256
vhCDR3	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	1257
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGGYSSGFNYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1258
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	1259
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	1260
vlCDR2	LGS	1261
vlCDR3	MQALQTPPT	1262
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1263

Фиг. 63K
CPA.7.014

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	1264
vhCDR1	GYTLTELS	1265
vhCDR2	FDPEDGET	1266
vhCDR3	ATGVTTYYYYGMDV	1267
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTTYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1268
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGNNFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	1269
vlCDR1	QSLLYSNGNNF	1270
vlCDR2	LGS	1271
vlCDR3	MQALQTPPT	1272
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGNNFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1273

Фиг. 63L
CPA.7.015

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFDFWWDGMDVWGQGTTVTVSS	1274
vhCDR1	GFTFSSYG	1275
vhCDR2	IRYDGSNK	1276
vhCDR3	ARDLFDFWWDGMDV	1277
Полноразмерная HC	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFDFWWDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1278
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPGTLSLSPGEKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFSGSGSGTDFNLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGTKLEIKR	1279
vlCDR1	QSVSSMY	1280
vlCDR2	GAS	1281
vlCDR3	QQYVSSPMYT	1282
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPGTLSLSPGEKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFSGSGSGTDFNLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1283

Фиг. 63M
CPA.7.017

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNNYGISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIAADEPTSTAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGTLVTVSS	1284
vhCDR1	GGTFNNYG	1285
vhCDR2	IIPLFGTT	1286
vhCDR3	ARDRMAADGMAVFDY	1287
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNNYGISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIAADEPTSTAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1288
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYKNDERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAVSGLRSEDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLG	1289
vlCDR1	SSNIGRHF	1290
vlCDR2	KND	1291
vlCDR3	SSWDAALNGVV	1292
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYKNDERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAVSGLRSEDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1293

Фиг. 63N
CPA.7.018

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATEVPMVRGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	1294
vhCDR1	GYTLTELS	1295
vhCDR2	FDPEDGET	1296
vhCDR3	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	1297
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATEVPMVRGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1298
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLLYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTDFTLTISRVEAEDVG LYYCMQGLQTPPTFGQGTRLEIKR	1299
vlCDR1	QTLLYINENNY	1300
vlCDR2	LGS	1301
vlCDR3	MQGLQTPPT	1302
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLLYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTDFTLTISRVEAEDVG LYYCMQGLQTPPTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1303

Фиг. 63O
CPA.7.019

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRVTISEDTSKNQISLKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSS	1304
vhCDR1	GGSISNSNYY	1305
vhCDR2	IYYSGST	1306
vhCDR3	ARGAWELSLGDWFDP	1307
Полноразмерная HC	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRVTISEDTSKNQISLKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1308
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLG	1309
vlCDR1	SSNIGAGYD	1310
vlCDR2	GNN	1311
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	1312
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1313

Фиг. 63Р
CPA.7.021

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKGLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRDNSKSTVFLQMNSLRPDDTALYYCAKGSGNIYFYSGMDVWGQGTTVTVSS	1314
vhCDR1	GFTFGTSS	1315
vhCDR2	ISFDGTEI	1316
vhCDR3	AKGSGNIYFYSGMDV	1317
Полноразмерная HC	EVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKGLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRDNSKSTVFLQMNSLRPDDTALYYCAKGSGNIYFYSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1318
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAGQSISGWLAWFQQKPGKAPNLLIYETSTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIKR	1319
vlCDR1	QSISGW	1320
vlCDR2	ETS	1321
vlCDR3	QQYYSYPLT	1322
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAGQSISGWLAWFQQKPGKAPNLLIYETSTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1323

Фиг. 63Q
CAP.7.022

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	1324
vhCDR1	GYTLTELS	1325
vhCDR2	FDPEDGET	1326
vhCDR3	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1327
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1328
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGGTKVEIKR	1329
vlCDR1	QSLLYSNGYNY	1330
vlCDR2	LGS	1331
vlCDR3	MQALQSPVT	1332
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1333

Фиг. 63R
CPA.7.023

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	1334
vhCDR1	GYTLTELS	1335
vhCDR2	FDPEDGET	1336
vhCDR3	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	1337
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1338
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	1339
vlCDR1	QSLLYINGYNY	1340
vlCDR2	LGS	1341
vlCDR3	MQALQTPPT	1342
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1343

Фиг. 63S
CPA.7.024

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYYNPDAFDIWGQGTMVTVSS	1344
vhCDR1	GGTFSSYA	1345
vhCDR2	IIPIFGTA	1346
vhCDR3	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	1347
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYYNPDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1348
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGTKLEIKR	1349
vlCDR1	QSLLHSNGYNY	1350
vlCDR2	LGS	1351
vlCDR3	MQGLQTPRT	1352
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1353

Фиг. 63T

CPA.7.033

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1354
vhCDR1	GGTFSSSA	1355
vhCDR2	IIPIYGIT	1356
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1357
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1358
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKASQDIDDDVSWYQQKPGGAPIFLIQEASTLVPGIPPRFSGSGFGTDFTLTIKNMESEDAAYYFCLQHDNLPLTFGGGTKVDIKR	1359
vlCDR1	QDIDDD	1360
vlCDR2	EAS	1361
vlCDR3	LQHDNLPLT	1362
Полноразмерная легкая цепь	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKASQDIDDDVSWYQQKPGGAPIFLIQEASTLVPGIPPRFSGSGFGTDFTLTIKNMESEDAAYYFCLQHDNLPLTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1363

Фиг. 63U

CPA.7.034

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	1364
vhCDR1	GYTLTELS	1365
vhCDR2	FDPEDGET	1366
vhCDR3	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	1367
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1368
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEISKVEAEDVGI YFCMQALQTPPTFGGGTKVEIKR	1369
vlCDR1	QSLLYINGYHY	1370
vlCDR2	LGS	1371
vlCDR3	MQALQTPPT	1372
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEISKVEAEDVGI YFCMQALQTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1373

Фиг. 63V

CPA.7.036

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1374
vhCDR1	GGTFSSSA	1375
vhCDR2	IIPIYGIT	1376
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1377
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1378
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGGTKVEIKR	1379
vlCDR1	QSLLDSDDGNTY	1380
vlCDR2	TLS	1381
vlCDR3	MQRLQFPLT	1382
Полноразмерная легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1383

Фиг. 63W

CPA.7.040

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	1384
vhCDR1	GYTLTELS	1385
vhCDR2	FDPEDGET	1386
vhCDR3	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1387
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1388
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKR	1389
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	1390
vlCDR2	WGS	1391
vlCDR3	MQAVQNPPT	1392
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1393

Фиг. 63X

CPA.7.046

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1394
vhCDR1	GGTFSSSA	1395
vhCDR2	IIPIYGIT	1396
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1397
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1398
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKASQTMNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATDTPPRFSGSGSGTEFTLTISSVQSEDFALYYCQQYGDWLPITFGQGTRLEIKR	1399
vlCDR1	QTMNNY	1400
vlCDR2	DAS	1401
vlCDR3	QQYGDWLPIT	1402
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKASQTMNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATDTPPRFSGSGSGTEFTLTISSVQSEDFALYYCQQYGDWLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1403

Фиг. 63Y

CPA.7.047

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAFPEATISYYYYMDVWGKGTTVTVSS	1404
vhCDR1	GYTLTELS	1405
vhCDR2	FDPEDGET	1406
vhCDR3	ATAFPEATISYYYYMDV	1407
Полноразмерная HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAFPEATISYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1408
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVEIKR	1409
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	1410
vlCDR2	WGS	1411
vlCDR3	MQAVQNPPT	1412
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1413

Фиг. 63Z

CPA.7.049

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1414
vhCDR1	GGTFSSSA	1415
vhCDR2	IIPIYGIT	1416
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1417
Полноразмерная НС	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1418
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEISRVEAEDVGIYYCMQRKEFPLTFGGGTKVEIKR	1419
vlCDR1	RSLLDSDDGNTH	1420
vlCDR2	SLS	1421
vlCDR3	MQRKEFPLT	1422
Полноразмерная легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEISRVEAEDVGIYYCMQRKEFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1423

Фиг. 63АА

CPA.7.050

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSS	1424
vhCDR1	GGTFSSYA	1425
vhCDR2	IIPIFGTA	1426
vhCDR3	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	1427
Полноразмерная НС	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1428
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKR	1429
vlCDR1	QSLLHSDGYNY	1430
vlCDR2	LGS	1431
vlCDR3	MQALHTPGVT	1432
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1433

Фиг. 63BB
CPA.7.028

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGGSISSSSYYWAWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNVSLESRVTISQDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDPWGQGTLVTVSS	1434
vhCDR1	GGSISSSSYY	1435
vhCDR2	IYYSGST	1436
vhCDR3	ARGAWELRLGDWFDP	1437
Полноразмерная HC	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGGSISSSSYYWAWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNVSLESRVTISQDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1438
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAA	1439
vlCDR1	SSNIGAGYD	1440
vlCDR2	GYS	1441
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	1442
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1443

Фиг. 63СС
CPA.7.030

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTISRDNAQNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMVTVSS	1444
vhCDR1	RFTFEDYA	1445
vhCDR2	ISWKSGGI	1446
vhCDR3	VKDPTLVATDRAFNI	1447
Полноразмерная HC	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTISRDNAQNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1448
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRAAPS	1449
vlCDR1	QSLLHSNGYNY	1450
vlCDR2	LGS	1451
vlCDR3	MQYLQTPDT	1452
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1453

Фиг. 63DD
CPA.7.041

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1454
vhCDR1	GGTFSSSA	1455
vhCDR2	IIPIYGIT	1456
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1457
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1458
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIDSSLHWYQQKPGQSPKLLINYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLEPEDAATYFCHQSSSLPLTFGGGTKVEIRRTVAAPS	1459
vlCDR1	QNIDSS	1460
vlCDR2	YAS	1461
vlCDR3	HQSSSLPLT	1462
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1463

Фиг. 63EE
CPA.7.016

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1464
vhCDR1	GGTFSSSA	1465
vhCDR2	IIPIYGIT	1466
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1467
Полноразмерная НС	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1468
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTRLEIKRTVAAPS	1469
vlCDR1	QSVSSY	1470
vlCDR2	DAS	1471
vlCDR3	QQYDDWPQT	1472
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1473

Фиг. 63FF
CPA.7.020

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMEL SSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1474
vhCDR1	GGTFSSSA	1475
vhCDR2	IIPIYGIT	1476
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1477
Полноразмерная HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMEL SSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1478
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTDFTLTISRVEPEDFAVY YCQQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPS	1479
vlCDR1	QNVYGE	1480
vlCDR2	DTF	1481
vlCDR3	QQRRDWPIT	1482
Полноразмерная легкая цепь	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTDFTLTISRVEPEDFAVY YCQQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1483

Фиг. 63GG
CPA.7.038

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1484
vhCDR1	GGTFSSSA	1485
vhCDR2	IIPIYGIT	1486
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1487
Полноразмерная HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1488
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTGVSSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHQYDNLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS	1489
vlCDR1	RDISDS	1490
vlCDR2	DAS	1491
vlCDR3	HQYDNLPLT	1492
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTGVSSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHQYDNLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1493

Фиг. 63НН
CPA.7.044

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLT SEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	1494
vhCDR1	GGTFSSSA	1495
vhCDR2	IIPIYGIT	1496
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1497
Полноразмерная HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTAYMELSSLT SEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1498
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQ HTNWPLTFGGGTKLEIKRTVAAPS	1499
vlCDR1	ESVTTF	1500
vlCDR2	DAS	1501
vlCDR3	HQHTNWPLT	1502
Полноразмерная легкая цепь	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCHQ HTNWPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1503

Фиг. 63II
CPA.7.045

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQGTTVTVSS	1504
vhCDR1	GYTLTELS	1505
vhCDR2	FDPEDGET	1506
vhCDR3	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	1507
Полноразмерная НС	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELS SLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1508
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPS	1509
vlCDR1	QSLLYRNGHNF	1510
vlCDR2	LGS	1511
vlCDR3	MQALQTPPT	1512
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1513

Фиг. 63JJ

CHA.7.502

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	DVQLVESGGDLVQPGGSRKLSCTASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNPENTLFLQMTSLRSEDTAMYYCTRLDYYTNSYSMDHWGQGTSVTVSS	1514
vhCDR1	GFTFSNFG	1515
vhCDR2	ISSGSSTI	1516
vhCDR3	TRLDYYTNSYSMDH	1517
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPALMSASPGEKVTLTCSASSSLPYIYWYQQKPGSSPKPWIYLTSNLASGVPARFSGSRSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK	1518
vlCDR1	SSLPY	1519
vlCDR2	LTS	1520
vlCDR3	QQWSSNPFT	1521

Фиг. 63КК

CHA.7.503

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSNGYTECNQKFRDKATLSADKSSSTAYMQLNSLTSADSAVYYCALMISAWLPYWGQGTLVTVSA	1522
vhCDR1	GYTFTSNW	1523
vhCDR2	INPSNGYT	1524
vhCDR3	ALMISAWLPY	1525
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPASLAISLGQRATISCRASQSVSASSYSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCLHTWEIPYTFGGGTKLEIK	1526
vlCDR1	QSVSASSYSY	1527
vlCDR2	YAS	1528
vlCDR3	LHTWEIPYT	1529

Фиг. 63LL

CHA.7.506

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELTRPGASVNLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPGDGDTRFNQKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCATYYRYDDYWGQGTTLTVSS	1530
vhCDR1	GYTFTSYW	1531
vhCDR2	IYPGDGDT	1532
vhCDR3	ATYYRYDDY	1533
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTKLEIK	1534
vlCDR1	SSVSY	1535
vlCDR2	DTS	1536
vlCDR3	QQWSSNPYT	1537

Фиг. 63MM

CHA.7.508

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPDLVKPGASMKISCKASGYTFIDYNIHWVKQSQGKSLDWIGYIYPYNGGTGYNQKFKNKATLTVDSSSSTAYMEVRSLTFEDSAVYFCAREADYYGNRGQFDYWGQGTLVTVSA	1538
vhCDR1	GYTFIDYN	1539
vhCDR2	IYPYNGGT	1540
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	1541
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIFSNLAWYQQKQGKSPQLLVYGEANLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGNYYCQHFWGTPYTFGGGTTLEIK	1542
vlCDR1	ENIFSN	1543
vlCDR2	GEA	1544
vlCDR3	QHFWGTPYT	1545

Фиг. 63NN

CHA.7.510

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLNTSGTGVGWIRQPSGKGLEWLTHIWWNDNKFYNTFLKSRLTISKETSNNQVFLKIASVDTADAATYYCARMAYGNLWFVNWGQGTLVAVST	1546
vhCDR1	GFSLNTSGTG	1547
vhCDR2	IWWNDNK	1548
vhCDR3	ARMAYGNLWFVN	1549
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPASLAVSLGQRASISCRASRSVTISGYSYMYWYQQKPGQPPRLLFYLASNLASGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAAIYYCQHSRELPYTFGGGTKLEIK	1550
vlCDR1	RSVTISGYSY	1551
vlCDR2	LAS	1552
vlCDR3	QHSRELPYT	1553

Фиг. 63OO

CHA.7.512

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QIQLVQSGPELKKPRETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFAFSLEASASSAYLQINILKDEDTATYFCARSRGGYYEDYYALDYWGQGTSVTVSS	1554
vhCDR1	GYTFTDYS	1555
vhCDR2	INTETGEP	1556
vhCDR3	ARSRGGYYEDYYALDY	1557
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGESVTITCRASGNIHYYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKNLADGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWISPPTFGGGTKLEIK	1558
vlCDR1	GNIHYY	1559
vlCDR2	NAK	1560
vlCDR3	QHFWISPPT	1561

Фиг. 63PP

CHA.7.514

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIDWVKQRPEQGLDWIGRIDPANGNTKYDPKFQGKATIITDTSSNTAYLQLSNLTSEDTAVYYCARYGSYPYFDYWGRGTTLAVSS	1562
vhCDR1	GFNIKDTY	1563
vhCDR2	IDPANGNT	1564
vhCDR3	ARYGSYPYFDY	1565
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	SIVMTQTPKFLLISAGDRVTITCKASQSVRNDVAWYQQKPGQSPKLLMYYASNRYTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK	1566
vlCDR1	QSVRND	1567
vlCDR2	YAS	1568
vlCDR3	QQDYSSPPT	1569

Фиг. 63QQ

CHA.7.516

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGPELVRPGVSVKISCKVSGYTFTDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISPYSGNTNYNQNFKGKATMTVDKSSSTAYMALARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSA	1570
vhCDR1	GYTFTDYV	1571
vhCDR2	ISPYSGNT	1572
vhCDR3	AREGDLPMFAY	1573
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPTIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYIYWYQQNPGSSPRLLIYDTSILASGVPFRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWTSYPLTFGSGTKLELK	1574
vlCDR1	SSVSY	1575
vlCDR2	DTS	1576
vlCDR3	QQWTSYPLT	1577

Фиг. 63RR

CHA.7.518

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVKQSHGKSLEWIGYIYPYIGGSGYNQKF KSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTPVTVSS	1578
vhCDR1	GYTFTDYN	1579
vhCDR2	IYPYIGGS	1580
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1581
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTIICRVSENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYEATNLAEGVPSRFSG SGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	1582
vlCDR1	ENIYSN	1583
vlCDR2	EAT	1584
vlCDR3	QHFWGTPYT	1585

Фиг. 63SS

CHA.7.520_1

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARHYRYPPYAMDYWGQGTSVTVSS	1586
vhCDR1	GYSITSDYA	1587
vhCDR2	ISYSGST	1588
vhCDR3	ARHYRYPPYAMDY	1589
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	1590
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	1591
vlCDR2	FAS	1592
vlCDR3	QQHYSTPFT	1593

Фиг. 63TT

CHA.7.520_2

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSFGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGTTVYDAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQTNDTAIYYCARKRGNFYVMDYWGQGTSVTVSS	1594
vhCDR1	GFSLTSFG	1595
vhCDR2	IWSGGTT	1596
vhCDR3	ARKRGNFYVMDY	1597
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVYFASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	1598
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	1599
vlCDR2	FAS	1600
vlCDR3	QQHYSTPFT	1601

Фиг. 63UU

CHA.7.522

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQPGSELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWVHWVRQRHGQGLEWIGNVYPGSGSTNYDEKFKSKGTLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTRGVLRFPLDYWGQGTTLTVSS	1602
vhCDR1	GYTFTSYW	1603
vhCDR2	VYPGSGST	1604
vhCDR3	TRGVLRFPLDY	1605
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPHLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK	1606
vlCDR1	KSLLHSNGNTY	1607
vlCDR2	RMS	1608
vlCDR3	MQHLEYPLT	1609

Фиг. 63VV

CHA.7.524

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGSGYKFPDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISIYSGNTNYNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSA	1610
vhCDR1	GYKFPDYV	1611
vhCDR2	ISIYSGNT	1612
vhCDR3	AREGDLPMFAY	1613
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCNASSSVSYMYWYQQKPISSPRLLIYDTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFGAGTKVEVK	1614
vlCDR1	SSVSY	1615
vlCDR2	DTS	1616
vlCDR3	QQWSSYPLT	1617

Фиг. 63WW

CHA.7.526

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYNINWVRQPPGKGLEWLGMIWGDGNTDYNSPLKSRLTISKDNSKSQVFLKMDSLQTDDTARYYCARDLKVRRDSPYTMDYWGQGTSVTVSS	1618
vhCDR1	GFSLTAYN	1619
vhCDR2	IWGDGNT	1620
vhCDR3	ARDLKVRRDSPYTMDY	1621
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASNRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK	1622
vlCDR1	QSVLYSSNQKNY	1623
vlCDR2	WAS	1624
vlCDR3	HQYLSSYT	1625

Фиг. 63XX

CHA.7.527

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSLTSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYITYSGGTTYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLTSVTTEDTATYYCARRGSGTTVVGDWYFDVWGAGTTVTVSS	1626
vhCDR1	GYSLTSDYA	1627
vhCDR2	ITYSGGT	1628
vhCDR3	ARRGSGTTVVGDWYFDV	1629
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSFNQKYYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTPTISSVTAEDLAVYYCQQFYTYPYTFGGGTKLEMK	1630
vlCDR1	QSLLYSFNQKYY	1631
vlCDR2	WAS	1632
vlCDR3	QQFYTYPYT	1633

Фиг. 63YY

CHA.7.528

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQVQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTKSNMHWVKQSHGKSLEWIGYIYPYNGGTGYNQNFKSKATLTVDISSSTAYMELRSLTLEDSAVYLCAREADYYGNRGQFDYWGQGTLVTVSA	1634
vhCDR1	GYTFTKSN	1635
vhCDR2	IYPYNGGT	1636
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	1637
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNIFSNLAWYHQKQGKSPHLLVYGATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGDYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	1638
vlCDR1	DNIFSN	1639
vlCDR2	GAT	1640
vlCDR3	QHFWGTPYT	1641

Фиг. 63ZZ

CHA.7.530

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKASGYAFTNHLIEWIKQRPGQGLEWIGVINPGSDSTDYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSA	1642
vhCDR1	GYAFTNHL	1643
vhCDR2	INPGSDST	1644
vhCDR3	ARSLYYNSWFVY	1645
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKRGKSPQLLVYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPYTFGGGTKLEIK	1646
vlCDR1	ENIYSY	1647
vlCDR2	NAK	1648
vlCDR3	QHHYGTPYT	1649

Фиг. 63AAA

CHA.7.534

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTASGFSIRDTYIHWVKQRPEQGLDWIGKIDPANGKSEYDPKFQGRATMTTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRYGYYPYFDVWGAGTTVTVFS	1650
vhCDR1	GFSIRDTY	1651
vhCDR2	IDPANGKS	1652
vhCDR3	TRYGYYPYFDV	1653
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVAITCKASQSVRHDVVWYQQKPGQSPKLLIYYASSRYTGVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLALYFCLQDFSSPWTFGGGTKLEIK	1654
vlCDR1	QSVRHD	1655
vlCDR2	YAS	1656
vlCDR3	LQDFSSPWT	1657

Фиг. 63BBB

CHA.7.535

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTKNTMHWVRQSHGKSLEWIGGINPNSGGASFNQKFMGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDGYDGDWFFDVWGAGTTVTVSS	1658
vhCDR1	GYTFTKNT	1659
vhCDR2	INPNSGGA	1660
vhCDR3	ARDGYDGDWFFDV	1661
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMNQSPFSLSASLGDTVTITCHASQNIYVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASDLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLNISSLQPEDIATYYCQQGQSYPRTFGGGTKLEIK	1662
vlCDR1	QNIYVW	1663
vlCDR2	KAS	1664
vlCDR3	QQGQSYPRT	1665

Фиг. 63CCC

CHA.7.537

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLIGHGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGNTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYFCAVNSAMDYWGQGTAVTVSS	1666
vhCDR1	GFSLIGHG	1667
vhCDR2	IWGDGNT	1668
vhCDR3	AVNSAMDY	1669
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLNCTASENVASFVSWYQQKPEQSPKLLIYGTSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLGDYHCGQSYNYPFTFGSGTKLEIE	1670
vlCDR1	ENVASF	1671
vlCDR2	GTS	1672
vlCDR3	GQSYNYPFT	1673

Фиг. 63DDD

CHA.7.538_1

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGIYYNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSA	1674
vhCDR1	GYAFTNYL	1675
vhCDR2	INPGSGGI	1676
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	1677
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGTKLEIKR	1678
vlCDR1	QSVRIA	1679
vlCDR2	LAS	1680
vlCDR3	LQHWNYPYT	1681

Фиг. 63EEE

CHA.7.538_2

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYTNYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSA	1682
vhCDR1	GYTFTNYW	1683
vhCDR2	IYPGGGYT	1684
vhCDR3	ASPYYGSSYGFAF	1685
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGTKLEIKR	1686
vlCDR1	QSVRIA	1687
vlCDR2	LAS	1688
vlCDR3	LQHWNYPYT	1689

Фиг. 63FFF

CHA.7.543

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSGYGIKWVRQPPGKGLEWLGTIWGDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMTSLQTDDTARYYCASDSLGITFGYWGQGTLVTVSA	1690
vhCDR1	GFSLSGYG	1691
vhCDR2	IWGDGST	1692
vhCDR3	ASDSLGITFGY	1693
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELK	1694
vlCDR1	QDISNY	1695
vlCDR2	YTS	1696
vlCDR3	QQGNTLPLT	1697

Фиг. 63GGG

CHA.7.544

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAITWVRQPPGKGLEWLGVIWPGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSHLFLKMNSLQTDDTARYYCVRSYDGYLDWYFDVWGTGTTVTVSS	1698
vhCDR1	GFSLTSYA	1699
vhCDR2	IWPGGGT	1700
vhCDR3	VRSYDGYLDWYFDV	1701
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLIISSVQAEDLSDYHCGQSYSYPYTFGGGTKLEII	1702
vlCDR1	ENVGTY	1703
vlCDR2	GAS	1704
vlCDR3	GQSYSYPYT	1705

Фиг. 63HHH

CHA.7.545

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYSGVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDVWGTGTTVTVSS	1706
vhCDR1	GYTFTTYG	1707
vhCDR2	INTYSGVS	1708
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1709
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYRSDPYTFGSGTKLEIK	1710
vlCDR1	SSVSSWY	1711
vlCDR2	GTS	1712
vlCDR3	QQYRSDPYT	1713

Фиг. 63III

CHA.7.546

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVSTYADDFEGRFAFSLETSVSTAYLQINNLKNEDTATYFCARLGRGSTTGAGYLDVWGTGTTVTVSS	1714
vhCDR1	GYTFTTYG	1715
vhCDR2	INTYSGVS	1716
vhCDR3	ARLGRGSTTGAGYLDV	1717
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPAIMSASPGEKVSMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYHSDPYTFGSGTKLEIK	1718
vlCDR1	SSVSSWY	1719
vlCDR2	GTS	1720
vlCDR3	QQYHSDPYT	1721

Фиг. 63JJJ

CHA.7.547

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYSGVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDVWGTGTTVTVSS	1722
vhCDR1	GYTFTTYG	1723
vhCDR2	INTYSGVS	1724
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1725
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTLSCRASSSVNYMYWYQQKSDASPKLWIYYTSNLAPGVPARFSGSGSGNSYSLTISSVEGEDAATYYCQQFTSSPWTFGGGTKLEIK	1726
vlCDR1	SSVNY	1727
vlCDR2	YTS	1728
vlCDR3	QQFTSSPWT	1729

Фиг. 63KKK

CHA.7.548

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYSMNWVKQSHGKSLEWIGDITPNNGSPNYNQKFKDKATLTVDKSSSTVYMELRSLTSEDSAVYYCASLFFDYWGHGTTLTVSS	1730
vhCDR1	GYTFTDYS	1731
vhCDR2	ITPNNGSP	1732
vhCDR3	ASLFFDY	1733
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSVQAEDLAVYYCQNDHTYPYTFGGGTKLEIK	1734
vlCDR1	QSLLNSGNQKNY	1735
vlCDR2	GAS	1736
vlCDR3	QNDHTYPYT	1737

Фиг. 63LLL

CHA.7.549

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGFTFTTHWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPSNGGSNYNEKFKTKATLTVDRSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARRVNWDGYYFDYWGQGTTLTVSS	1738
vhCDR1	GFTFTTHW	1739
vhCDR2	IYPSNGGS	1740
vhCDR3	ARRVNWDGYYFDY	1741
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGGGTKLEIK	1742
vlCDR1	QNVGTN	1743
vlCDR2	SAS	1744
vlCDR3	QQYNSYPLT	1745

Фиг. 63MMM

CHA.7.550

Что	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKAALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGLPYFFDYWGQGTTLTVSS	1746
vhCDR1	GYTFTSYW	1747
vhCDR2	INPSNGGT	1748
vhCDR3	ARRGLPYFFDY	1749
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKGSQNVGYNVAWYQQKPGQSPKALVYSASDRHSGVPDRFAGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELK	1750
vlCDR1	QNVGYN	1751
vlCDR2	SAS	1752
vlCDR3	QQYNSYPLT	1753

Фиг. 63NNN

Гуманизированные последовательности CHA.7.518 антитела VH

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46 * 01 (определение AbM CDR)

IGHV1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1754)

Область присоединения IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1755)

```
seq             10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM             10        20         30         40         50  a       60        70        80  abc      90
         b b b     p     p b b b    b b    b bi  i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b    bibibb
518     EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVKQSHGKSLEWIG YIYPYIGGSG YNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR
        *   *   * **       *                   * ** **   *              *   **** *** ***  *    *  *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG YAQKFQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                   V                     #                              N
```

```
seq    100        110       120
AbM                      110
                    i   b b b
518     EDKTARNAMDY WGQGTPVTVSS (SEQ ID NO: 1756)
                         *      ("1-46*01" Последовательность описана как SEQ ID NO: 1757)
h518H1  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1758)
h518H2  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1759)
h518H3  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1760)
h518H4  EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1761)
              #
```

замены в результате дезамидирования: Q/S/A

Фиг. 63000

Гуманизированные последовательности CHA.7.518 антитела VL

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGKV1-39*01
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID NO: 1762)

Область присоединения IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1763)

```
seq               10        20         30         40         50         60        70       80
AbM               10        20         30         40         50         60        70       80
           b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b       b b b  b    ib bib
518       DIQMTQSPASLSVSVGETVTIIC RVSENIYSNLA WYQQKQGKSPQLLVY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC
                  *   *   **   *                   *  * *  *                       *** * *   *  **
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC
h518L3    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLVY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFGTYYC
                      V               #   #           S          #


seq       90        100
AbM       90        100
          ibi  iib  i   b b b
518       QHFWGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1764)
                      *
IGKV1-39  QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1765)
h518L1    QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1766)
h518L2    QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1767)
h518L3    QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1768)
             @
```

замены в результате дезамидирования: Q/S/A/D

@ замены в результате окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 63PPP

Гуманизированные последовательности CHA.7.538_1 антитела VH

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01

IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1769)

Область присоединения IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1770)

```
seq             10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM             10        20         30         40         50  a       60        70        80  abc      90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b     bibibb
538_1   QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVKQRPGQGLEWIG VINPGSGGIY YNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
            *     ***          *               * *       *              **  **** * * * *  *  *    * * *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                   V                   #                      #         N      T                          F

seq    100        110
AbM                     110
                   i   b b b
538_1   SETHDTWFAY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1771)
                             * ("1-46*01" Последовательность описана как SEQ ID NO: 1772)
h5381H1 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1773)
h5381H2 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1774)
h5381H3 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1775)
h5381H4 SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1776)
              @
```

\# замены в результате дезамидирования: Q/S/A

@ замены в результате окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 63QQQ

Гуманизированные последовательности CHA.7.538_1 антитела VL

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID NO: 1777)

Область присоединения IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1778)

IGKV1-17*02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHNSYPP (SEQ ID NO: 1779)

```
seq               10        20         30         40         50         60        70        80
AbM               10        20         30         40         50         60        70        80
           b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib bib
538       DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITC KASQSVRIAVA WFQQKPGQSPKALIY LASTRHT GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC
            *    **** *      *                 *     **  *               *  *             ** *  * * *
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h538L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQSVRIAVA WYQQKPGKAPKLLIY LASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h538L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQSVRIAVA WFQQKPGKAPKALIY LASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYC
                    I T                               S                                         L   F
```

```
seq       90        100
AbM       90        100
          ibi  iib  i   b b b
538       LQHWNYPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1780)
                      *
IGKV1-39  QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1781)
h538L1    LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1782)
h538L2    LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1783)
             @#
```

\# замены в результате дезамидирования: Q/S/A/D
@ замены в результате окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 63RRR

Гуманизированные последовательности CHA.7.538_2 антитела VH

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1784)
Область присоединения
IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1785)

```
seq             10        20         30         40         50         60        70        80        90
AbM             10        20         30         40         50  a       60        70        80  abc      90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b     bibibb
538_2   QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA GYTFTNYWIG WVKQRPGHGLEWIG DIYPGGGYTN YNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCAS
            *     ***  *   *    *              * *  *    *              **  * ** * *   *  *  *    *   * *    *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5382H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWMG DIYPGGGYTN YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5382H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWIG DIYPGGGYTN YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS
h5382H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGQGLEWIG DIYPGGGYTN YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS
                   V                   # @                           #  N                               I

seq    100        110
AbM                      110
                    i   b b b
538_2   PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1786)
                              * ("1-46*01" Последовательность описана как SEQ ID NO: 1787)
h5382H1 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1788)
h5382H2 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1789)
h5382H3 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1790)
```

\# замены в результате дезамидирования: Q/S/A

@ замены в результате окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 63SSS

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01 (AbM CDR определение)
IGHV1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1791)

Область присоединения IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1792)

```
seq               10         20          30          40          50          60         70         80         90
AbM               10         20          30          40          50  a        60         70         80  abc       90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i      i ibb  b          i  b   b b b x     b b b  b     bibibb
524      QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGS GYKFPDYVMH WVKQSHAKSLEWIG IISIYSGNTN YNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAR
             *   *  **  *   *   *                  * *****   *              *   * **   * * *  *    ** *   * *
1-46*01  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWMG IISIYSGNTN YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN YAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN YAQKFQGRATMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN YAQKFQGRATMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                    V                                                 # #  N                              I


seq     100        110
AbM                     110
                 i   b b b
524      EGDLPMFAY WGQGTLVTVSA  (SEQ ID NO: 1793)
                             *  ("1-46*01" последовательность описана как SEQ ID NO: 1794)
h524H1  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS  (SEQ ID NO: 1795)
h524H2  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS  (SEQ ID NO: 1796)
h524H3  EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS  (SEQ ID NO: 1797)
h524H4   EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS  (SEQ ID NO: 1798)
             @
```

замены в результате дезамидирования: Q/S/A
@ замены в результате окисления метионина: L/F/A

Фиг. 63TTT

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGKV3-11*01 (AbM CDR определение)
IGKV3-11*01 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPP (SEQ ID NO: 1799)

Область присоединения IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1800)

```
seq                10         20          30           40          50          60         70         80
AbM                10         20          30          40          50          60         70         80
           b b b    p p     b b b  b    b   bi bi i    ii ibbi     i   b   b        b b b  b     ib bib
524        QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC NASSSVS-YMY WYQQKPISSPRLLIY DTSNLAS GVPVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYC
           *        ** *     ** **                     ***                * *          ***   *** *  * *
IGKV3-11   EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIY DASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L1     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L2     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L3     EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GVPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDFAVYYC
                     M A          #                  S         #                                A
```

```
seq         90        100
AbM        90        100
           ibi  iib  i   b b b
524        QQWSSYPLT FGAGTKVEVK (SEQ ID NO: 1801)
                       *   * *
IGKV3-11   QQRSNWPP             (SEQ ID NO: 1802)
h524L1     QQWSSYPLT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1803)
h524L2     QQWSSYPLT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1804)
h524L3     QQWSSYPLT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1805)
             @               V
```

замены в результате дезамидирования: Q/S/A/D
@ замены в результате окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 63UUU

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01 (AbM CDR определение)
IGHV1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1806)

Область присоединения IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1807)

```
seq               10          20           30           40           50           60          70           80          90
AbM               10          20           30           40           50   a       60          70           80   abc         90
          b b b     p      p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b             i  b   b b b x    b b b  b     bibibb
530       QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIKQRPGQGLEWIG VINPGSDSTD YNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
              *     ***  *                       ** *         *            **  **** * * * *   *  *     * * *   *
1-46*01   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H1   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSDSTD YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H2   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H3   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H4   QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD YAQKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                      M                    #                      #         N                                 F

seq     100         110
AbM                       110
                     i   b b b
530       SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 1808)
                               * ("1-46*01" последовательность описана как SEQ ID NO: 1809)
h530H1   SLYYNSWFVY  WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1810)
h530H2   SLYYNSWFVY  WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1811)
h530H3   SLYYNSWFVY  WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1812)
h530H4    SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1813)
             # @
```

замены в результате дезамидирования: Q/S/A
@ замены в результате окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 63VVV

Потенциальная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGKV1-39*01 (AbM CDR определение)
IGKV1-39*01 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID NO: 1814) Область присоединения IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1815)

```
seq              10        20         30         40         50         60        70        80
AbM              10        20         30         40         50         60        70        80
          b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib bib
530       DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RASENIYSYLA WYQQKRGKSPQLLVY NAKTLVE GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYC
                  *       **                       *  * *  *                       * * * *       **
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLIY NAKTLVE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLVY NAKTLVE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYC
                                      #               S       #
```

```
seq       90        100
AbM       90        100
         ibi  iib   i  b b b
530       QHHYGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1816)
                      *
IGKV1-39  QQSYSTPP             (SEQ ID NO: 1817)
h530L1    QHHYGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1818)
h530L2    QHHYGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1819)
```

замены в результате дезамидирования: Q/S/A/D

Фиг. 63WWW

Что	**Последовательности**
гуманизированный CHA.7.518 VH h518HH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS **(SEQ ID NO: 1820)**
гуманизированный CHA.7.518 VH h518HH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQG RVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS **(SEQ ID NO: 1821)**
гуманизированный CHA.7.518 VH h518HH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQG RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS **(SEQ ID NO: 1822)**
гуманизированный CHA.7.518 VH h518HH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGR ATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS **(SEQ ID NO: 1823)**
гуманизированный CHA.7.518 VL h518HL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK **(SEQ ID NO: 1824)**
гуманизированный CHA.7.518 VL h518HL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK **(SEQ ID NO: 1825)**
гуманизированный CHA.7.518 VL h518HL3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLVYEATNLAEGVPSRFSGSGSG TDYTLTISSLQPEDFGTYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK **(SEQ ID NO: 1826)**

Фиг. 63XXX

Что	Последовательности
гуманизированный CHA.7.538_1 VH h5381HH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSGGIYYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1827)
гуманизированный CHA.7.538_1 VH h5381HH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQG RVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1828)
гуманизированный CHA.7.538_1 VH h5381HH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQG RVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1829)
гуманизированный CHA.7.538_1 VH h5381HH4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQG RVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1830)
гуманизированный CHA.7.538_1/538_2 VL h538HL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1831)
гуманизированный CHA.7.538_1/538_2 VL h538HL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1832)

Фиг. 63YYY

Что	Последовательности
гуманизированный CHA.7.538_2 VH h5382HH1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1833)
гуманизированный CHA.7.538_2 VH h5382HH2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1834)
гуманизированный CHA.7.538_2 VH h5382HH3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1835)
гуманизированный CHA.7.538_1/538_2 VL h538HL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1836)
гуманизированный CHA.7.538_1/538_2 VL h538HL2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1837)

Фиг. 63ZZZ

Что	Последовательности
гуманизированный CHA.7.524 VH h524H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWMGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1838)
гуманизированный CHA.7.524 VH h524H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1839)
гуманизированный CHA.7.524 VH h524H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1840)
гуманизированный CHA.7.524 VH h524H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1841)
гуманизированный CHA.7.524 VL h524L1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1842)
гуманизированный CHA.7.524 Vl h524L2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1843)
гуманизированный CHA.7.524 Vl h524L3	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDFAVYYCQQWSSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1844)

Фиг. 63AAAA

Что	Последовательности
гуманизированный CHA.7.530 VH h530H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSDSTDYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1845)
гуманизированный CHA.7.530 VH h530H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRVT MT**A**DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1846)
гуманизированный CHA.7.530 VH 530H3	hQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGR**AT** **L**T**A**DTSTST**A**YMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1847)
гуманизированный CHA.7.530 VH h530H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATL TAD**K**STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1848)
гуманизированный CHA.7.530 VL h530L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1849)
гуманизированный CHA.7.530 VL h530L2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLL**V**YNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDF**G**TYYCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1850)