(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092835 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.18

(22) Дата подачи заявки
2019.07.08

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

(54) АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ILT4

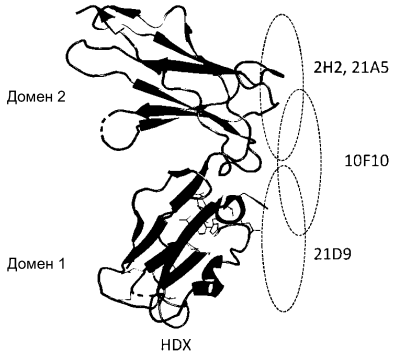
(31) **62/695,600; 62/744,611**
(32) **2018.07.09; 2018.10.11**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/040820**
(87) **WO 2020/014132 2020.01.16**
(88) **2020.02.20**

(71) Заявитель:
ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.; БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Шебай Сяо Минь, Чэнь Диана Юйхуэй, Рэнкин Эндрю, Ден Сяоди, Тот Джозеф, Лян Линда, Хань Мишель Миньхуа, Би Кристин, Труонг Хонг-Ан, Селби Марк Дж., Корман Алан Дж., Лонберг Нильс, Чэнь Годун, Хуанг Ричард Й., Деянова Екатерина Г. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю., Парамонова К.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к антителам, специфически связывающимся с иммуноглобулиноподобным транскриптом 4 (ILT4), который также известен как LILRB2, LIR2, MIR10 и CD85d, и к соответствующим нуклеиновым кислотам, клеткам-хозяевам, композициям и применениям. В некоторых вариантах осуществления антитела специфически связываются с человеческим ILT4, но не связываются в значительной степени с ILT2, ILT3 или ILT5 или с другими членами семейств LILRA или LILRB.



202092835 A1

202092835 A1

АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С ILT4

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка относится к антителам, специфически связывающимся с ILT4 и ингибирующим его, и их применению в лечении рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] ILT4 (иммуноглобулин-подобный транскрипт 4; также известный как LILRB2, LIR2, MIR10 и CD85d) экспрессируется на миелоидных клетках, таких как моноциты, макрофаги и дендритные клетки. ILT4 является частью семейства структурно связанных рецепторов, которое также включает белки LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5, LILRA6, ILT2, ILT3, ILT5 и LIR8.

[0003] Внеклеточные домены белков данного семейства содержат несколько иммуноглобулиноподобных повторов, тогда как их цитоплазматические хвосты содержат несколько ингибирующих мотивов на основе тирозина (ITIM), которые рекрутируют тирозинфосфатазы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0004] В настоящей заявке испрашивается приоритет по отношению к предварительным патентным заявкам США, которые содержат по меньшей мере один чертеж из приведенного ниже списка, выполненный в цвете. Как только данная международная заявка будет опубликована и ее приоритетные предварительные заявки станут общедоступными, предполагается, что цветные чертежи будут предоставлены Управлением по патентам и товарным знакам США по запросу и при уплате необходимой пошлины.

[0005] На **фигуре 1** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности вариабельной области тяжелой цепи («VH») антитела 9G4 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VH CDR.

[0006] На **фигуре 2** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности вариабельной области легкой цепи («VL») антитела 9G4 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VL CDR.

[0007] На **фигуре 3** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности VH антитела 9C8 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VH CDR.

[0008] На **фигуре 4** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности VL антитела 9C8 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VL CDR.

[0009] На **фигуре 5** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности VH антитела 2H2 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VH CDR.

[0010] На **фигуре 6** показаны нуклеотидные и аминокислотные последовательности VL антитела 2H2 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VL CDR.

[0011] На **фигуре 7** показаны нуклеотидные и аминокислотные последовательности VH антитела 2E5 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VH CDR.

[0012] На **фигуре 8** показаны нуклеотидные и аминокислотные последовательности VL антитела 2E5 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VL CDR.

[0013] На **фигуре 9** показана нуклеотидная и аминокислотная последовательности VH антитела 2E5 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VH CDR.

[0014] На **фигуре 10** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности VL антитела 24E5 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VL CDR.

[0015] На **фигуре 11** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности VH антитела 21D9 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VH CDR.

[0016] На **фигуре 12** показаны нуклеотидная и аминокислотная последовательности VL антитела 21D9 против hILT4, с указанием местоположения последовательностей VL CDR.

[0017] **Фигуры 13A и 13C** показывают выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных доменов тяжелых (VH) (**фиг. 13A)** и легких (VH) (**фиг. 13C)** цепей антитела 21D9 против ILT4 с последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии hIGHV3-23*01 и hIGKV3-20*01, соответственно. Стрелки указывают на мутации в зародышевой линии. Последовательности AbM VH CDR1 и Kabat VH CDR2, VH CDR3 и VL CDR1-3 показаны светлым шрифтом. На **фигуре 13B** показаны аминокислотные последовательности VH четырех реверсивных мутантов зародышевой линии 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d и 21D9.e, с константной областью тяжелой цепи IgG1.3 (т.е. 21D9.b-.e hIgG1.3.). Аминокислотные остатки, представленные в верхнем прямоугольнике на фиг. 13B, представляют собой реверсивные замены в зародышевой линии.

[0018] **Фигуры 14A и 14B** показывают выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей антитела 21A5 против ILT4 с последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии hIGHV1-46*01 (фиг. 14A) и hIGKV3-20*01 (фиг. 14B), соответственно. Последовательности AbM VH CDR1 и Kabat VH CDR2, VH CDR3 и VL CDR1-3 показаны светлым текстом. Стрелки указывают на реверсивные мутации зародышевой линии.

[0019] На **фигуре 15** показано выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей антитела 10F10 против ILT4 с последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии hIGHV3-30*01 (верхние 3 строки) и hIGKV1-13*02 (нижние 3 строки), соответственно. Последовательности AbM VH CDR1 и Kabat VH CDR2, VH CDR3 и VL CDR1-3 показаны светлым текстом. Стрелки указывают на реверсивные мутации зародышевой линии.

[0020] На **фигуре 16** показаны сенсограммы связывания указанных анти-hILT4 антител с hILT4. Схема используемого способа показана над панелями сенсограммы.

[0021] На **фигуре 17** показано связывание анти-hILT4 антител 2H2, 10F10 дикого типа (WT, т.е. родительского антитела), 21A5.a, 21A5 WT, 21D9 WT, 21D9e и изотипического контроля hIgG1.3 с трансфицированными hILT4 клетками CHO, в зависимости от концентрации антител, и по данным проточной цитометрии. Значения EC_{50} приведены под графиком данных по связыванию.

[0022] На **фигуре 18** показано связывание указанных анти-hILT4 антител и изотипических контролей с трансфицированными hILT4 клетками CHO, в зависимости от концентрации антител, и по данным проточной цитометрии. Значения EC_{50} указаны справа от графика данных по связыванию. На **фигуре 18B** показано связывание анти-hILT4 антител с человеческими моноцитами, выделенными из периферической крови нормального здорового донора. Виды антител перечислены рядом с графиком и значения EC_{50} приведены в таблицах чуть ниже на графике.

[0023] На **фигуре 19A** показаны диаграммы проточной цитометрии связывания анти-hILT4 антител 21D9, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10 и 2H2 (слева направо) с человеческим LILRA1, человеческим LILRA2, человеческим LILRA3, человеческим LILRA4, человеческим LILRA5, человеческим LILRA6, человеческим ILT2, человеческим ILT3, человеческим ILT4, человеческим ILT5 и человеческим LIR8 (сверху вниз). На **фигуре 19B** показаны диаграммы проточной цитометрии связывания антитела 21A5 против hILT4 и реверсивного мутанта зародышевой линии 21A5.a с человеческими LIRA1, LIRA3 и ILT4.

[0024] Фигуры 20A и B показывают процент максимального связывания указанных антител 21D9 («21D9 IgG1.1») и 21D9.e (**Фиг. 20A)** и 21A5 («21A5WT») и 21A5.a (**Фиг. 20B)** с указанными членами семейства LILRA/LILRB человека, LILRA5, ILT4 на фиг. 20A и LILRA1, LILRA3 и ILT4 на фиг. 20B в зависимости от концентрации антител, что указывает на то, что антитела 21D9, 21D9.e, 21A5 и 21A5.a против ILT4 демонстрируют слабую перекрестную реактивность с другими членами семейства LILRA.

[0025] Фигуры 21A-D показывают Т-клеточную активность антител против hILT4. **Фиг. 21A** представляет собой гистограмму включения ^{3}H-тимидина в Т-клетки, совместно культивированные с трансфицированными hILT4 клетками CHO и OKT3, инкубированные (слева направо на оси x) без антитела, с антителом hIgG1.3 изотипического контроля и антителами 21D9 («21D9 WT»), 21D9.e, 21A5 («21A5 WT»), 21A5.a и 10F10 («10F10 WT»), в зависимости от концентрации антитела (20, 4, 0,8, 0,16, 0,032 и 0,0064 мкг/мл). На **фиг. 21B** представлены соответствующие значения EC_{50}. **Фиг. 21C** показывает Т-клеточную активность антител против hILT4. Фиг. 21C представляет собой гистограмму продукции IFNγ Т-клетками, совместно культивированными с трансфицированными hILT4 клетками CHO и OKT3, инкубированными (слева направо по оси x) без антитела, с антителом hIgG1.3 изотипического контроля и антителами 21D9 («21D9 WT»), 21D9.e, 21A5 («21A5 WT»), 21A5.a и 10F10 («10F10 WT»), в зависимости от концентрации антитела (20, 4, 0,8, 0,16, 0,032 и 0,0064 мкг/мл). На **фиг. 21D** представлены соответствующие значения EC_{50}.

[0026] Фигуры 22A-D показывают пролиферацию (**фиг. 22A** и **22C)** и продукцию IFNγ (**фиг. 22B** и **22D)** Т-клетками в алло-MLR (реакции смешанной культуры лимфоцитов) моноцитарных дендритных клеток (MoDC), совместно культивированных с Т-клетками. Во время дифференцировки моноцитов в MoDC добавляли анти-hILT4 антитело 21A5.a или 21D9.e (**фиг. 22A** и **22B),** или 2H2 или 21D9 (**фиг. 22C** и **22D)**, или изотипический контроль, или не добавляли антитело («необработанные»), и каждое антитело не добавляли во время анализа алло-MLR.

[0027] Фигуры 23A-D показывают уровни экспрессии CD83 и CD86 на моноцитарных дендритных клетках (MoDC). Анти-hILT4 антитела 21D9.e, 21A5.a (**фиг. 23A)**, 21A5, 10F10, 21D9 (**фиг. 23B)** или 2H2 (**фиг. 23C и 23D)** или изотипический контроль инкубировали во время дифференцировки моноцитов в MoDC или оставляли необработанными (без антитела).

[0028] Фигуры 24A и B показывают уровень TNF-альфа, секретируемого из дифференцированных in vitro макрофагов, активированных липополисахаридом (LPS)

(**ФИГ. 24A)** или агонистом STING 2',3'-cGAMP (**ФИГ. 24B)**. Во время активации были добавлены анти-hILT4 антитела 21D9, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 2H2 и 10F10 или изотипический контроль.

[0029] Фигуры 25A и B показывают процент пролиферации CD4 Т-клеток (**ФИГ. 25A)** и количество IFN-гамма (**ФИГ. 25B)**, продуцируемого из алло-MLR CD4 Т-клеток, совместно культивированных с in vitro дифференцированными макрофагами в присутствии анти-hILT4 антител 21D9, 21D9.e, 21A5 или 21A5.a, антитела против PD-L1 или антитела изотипического контроля. **Фиг. 25A** показывает процент пролиферации CD4 Т-лимфоцитов с помощью анализа FACS, основанного на разведении CFSE, и **фиг. 25B** показывает продукцию IFN-γ, измеренную с помощью Alphalisa, в зависимости от анти-hILT4 антител или контролей.

[0030] Фигуры 26A и B показывают, что сочетание анти-ILT4 антитела 21D9 с анти-PD-L1 антителом клона 29E.2A3 увеличивает продукцию IFN-γ по сравнению с каждым антителом в отдельности в алло-MLR макрофаг: CD4 Т-клетка. На **фиг. 26A** показан один эксперимент на одной аллогенной паре макрофаг: CD4 Т. На **фиг. 26B** показаны ответы от нескольких аллогенных пар, где каждая линия обозначает один эксперимент на одной аллогенной паре. Статистический анализ был выполнен с использованием непараметрического одностороннего множественного сравнения Anova (тест Фридмана).*p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001, ****p <0,0001.

[0031] Фигуры 27A, B и C показывают картирование антигенсвязывающих детерминант Fab-фрагментов антител 21D9 и 2H2 против hILT4 с помощью HDX. На фигуре 27A показано покрытие последовательности hILT4 пепсином. На фигуре 27B показан дифференциальный HDX Fab-фрагментов 21D9 и 2H2. Из частей последовательности, выделенных на фигуре, те, которые подчеркнуты, имеют меньшую защиту HDX, чем те, которые не подчеркнуты, что также отмечено под чертежом фигуры. На фигуре 27C показаны антигенсвязывающие детерминанты HDX двух Fab, отмеченные на линейной последовательности hILT4. Антигенсвязывающая детерминанта антитела 21D9 показана одинарным подчеркиванием. Антигенсвязывающая детерминанта антитела 2H2 показана на участках последовательности с двойным подчеркиванием и затененным/заштрихованным подчеркиванием.

[0032] Фигуры 28A, B, C и D показывают ингибирование связывания hILT4 с HLA-A и HLA-B антителами 21D9 (фиг. 28A), 2H2 (фиг. 28B), 10F10 (фиг. 28C) и 21A5 (фиг. 28D).

[0033] Фигуры 29A-D показывают, что 21D9e.IgG1.3 повышает секрецию как IFN-γ, так и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками, как определено с помощью окрашивания

внутриклеточного IFN-γ и TNF-α. На **фигуре 29A** показана секреция IFN-γ в CD4+ Т-клетках; **фигура 29B** показывает секрецию TNF-α в CD4+ Т-клетках; на **фигуре 29C** показана секреция IFN-γ в CD8+ Т-клетках; и **фигура 29D** показывает секрецию TNF-α в CD8+ Т- клетках.

[0034] На **фигуре 30** показано, что анти-ILT4 антитела 21D9, 21A5, 21D9 Fab усиливают секрецию IFN-g при антигенной стимуляции в анализе с лизатом CMV. Ниволумаб использовали в качестве положительного контроля, и отсутствие антитела («нет Ab») и изотипический контроль использовали в качестве отрицательного контроля. Концентрации анти-ILT4 антител, слева направо: 0,00128; 0,0064; 0,032; 0,16; 0,8; 4; и 20 мкг/мл (на гистограмме показан столбик для каждой концентрации). Антитела и контроли показаны слева направо в том же порядке, что и справа на гистограмме (например, «нет Ab» соответствует полосе слева и «Nivo» соответствует полосе справа).

[0035] На **фигуре 31** показано, что анти-ILT4 антитела 2H2 и 21D9, как IgG1.1f или как Fab, усиливают пролиферацию Т-клеток (измерено с помощью включения ^{3}H) в моноцит: Т алло-MLR.

[0036] Фигуры 32A-C показывают, что анти-ILT4 антитела 21D9e.IgG1.3 («ILT4.8» на фигуре) и 9G4.IgG1.3 («ILT4.1») (см. таблицу 1 для номенклатуры антител) способствуют экспрессии костимуляторных молекул CD86 **(фиг. 32A)** и CD80 **(фиг. 32B)** и клеточного маркера дендритной активации CD83 **(фиг. 32C)** на моноцитарных дендритных клетках яванского макака *in vitro.* Каждое антитело добавляли к моноцитарным дендритным клеткам (DC) во время дифференцировки моноцитов яванского макака.

[0037] Фигуры 33A и **B** показывают уровень TNF-альфа, секретируемого из *in vitro* дифференцированных макрофагов, активированных липополисахаридом (LPS) (**ФИГ. 33A)** или STING агонистом 2',3' cGAMP (**ФИГ. 33B)**. Во время активации были добавлены анти-ILT4 антитела 21D9.e и 10F10.4 или изотипический контроль.

[0038] На **фигуре 34** показано, что уровень TNF-альфа, секретируемого *in vitro* дифференцированными макрофагами, инкубируемыми с 21D9.e в контексте IgG1, IgG4 или IgG1.3, аналогичен.

[0039] На **фигуре 35** показано процентное содержание мономера, фракции с высокомолекулярной массой (HMW) и фракции с низкомолекулярной массой (LMW) 21D9.e.IgG1.3 через 0, 1, 2 и 3 месяца при 25 °C или 40 °C. Мономерная, HMW и LMW фракции соответствуют нижней, средней и верхней части каждого столбика, соответственно, в гистограмме.

[0040] На **фигуре 36** показан процент активированных базофилов у 8 доноров после инкубации с 21D9e.IgG1.3 («ILT4.8» на фигуре), 21A5.a.IgG1.3 («ILT4.9»), контрольным изотипическим антителом «anti-DT», анти-FcЄRI или N-формилметионин-лейцилфениаланином (fMLP), демонстрируя отсутствие активации базофилов с помощью 21D9e.IgG1.3 (ILT4.8) и 21A5.a.IgG1.3 («ILT4.9»).

[0041] На **фигурах 37A-D** показаны результаты экспериментов по определению антигенсвязывающих детерминант определенных антител. На **фигурах 37A** и **B** показаны результаты анализа конкуренции (или перекрестного блокирования) 2H2 (фиг. 37A) и 21D9 (фиг. 37B) с помощью антител 10F10 и 21A5 против hILT4, экспрессированных на поверхности клеток CHO. **Фигура 37C** представляет собой схему, показывающую трехмерное изображение hILT4 с показанной локализацией Ig-подобных доменов 1 и 2 и с указанием участков hILT4, с которыми связываются антитела 21D9, 29A5, 2H2 и 10F10. На **фигуре 37D** дополнительно показана трехмерное изображение hILT4 с показанной локализацией Ig-подобных доменов 1 и 2 и с указанием участков hILT4, с которыми связываются антитела 21D9, 21A5, и 10F10.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАСКРЫТИЯ

[0042] Определенные варианты осуществления настоящего раскрытия суммированы в формуле изобретения в конце раскрытия. Например, настоящее раскрытие включает в себя следующие варианты осуществления, а также другие варианты осуществления, описанные в дополнительных разделах текста и на фигурах и в последовательностях в данном документе.

[0043] Вариант осуществления настоящего изобретения 1: Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4 (hILT4 или ILT4), где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь и дополнительно обладает одной или несколькими из следующих характеристик:

- специфическое связывание с hILT4 (например, содержащее аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, 109, 111, 112 или 119), например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
- отсутствие специфического связывания с hILT2, hILT3 и/или hILT5;
- отсутствие специфического связывания с одним или несколькими членами семейств LILRA и/или LILRB;
- стимулирует активацию T-клеток, например, в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), что измеряется по повышенной пролиферации T-

клеток или секреции IFN-гамма, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

- стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- способствует экспрессии CD83 и CD86 на незрелых моноцитарных дендритных клетках человека (monocyte derived immature dendritic cells (Mo-iDC)), например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- усиливает секрецию IFN-γ при стимуляции антигеном в анализе с лизатом цитомегаловируса (CMV), например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- усиливает секрецию IFN-γ и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками в анализе аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR) при стимуляции посредством CD3, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- ингибирует связывание HLA-A и/или HLA-B с ILT4;
- связывается с ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122), что определяется с помощью водородно-дейтериевого обмена (hydrogen deuterium exchange (HDX)), например, как показано в HDX-анализе, описанном в примерах;
- конкурирует за связывание с hILT4 с описанным в данном документе антителом;
- специфически связывается с ILT4 яванского макака, содержащим SEQ ID NO: 118, например, как показано в анализе связывания, описанном в примерах;
- ингибирует связывание человеческого ILT4 (hILT4) со связывающим ILT4 партнером, таким как молекула MHC класса I, такая как HLA-A и HLA-B (например, ингибирует связывание hILT4 как с HLA-A, так и с HLA-B);
- имеет профиль связывания HLA-A и HLA-B, показанный на фиг. 28;
- способствует провоспалительной поляризации макрофагов по отношению к макрофагам M1;
- имеет профиль связывания, как показано на фиг. 27;
- не вызывает (и не запускает) активацию базофилов;
- связывается со следующими участками hILT4: (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или

^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), и, если связывается с (i) или (ii), то необязательно, существенно не связывается с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот в hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4, содержащего нативную сигнальную последовательность); и

- взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Lys43, Ile49, Thr50 и Arg51 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Gly117, Val119, Try120, Leu134, Lys136, Gln149, Pro150, Ile159, Ser161, Val162, Gly163, Pro164, Pro167, His173, Try178, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Glu42, Lys43, Gly76, Cys77, Leu88, Pro91, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом, например, как описано в примерах.

[0044] Вариант осуществления настоящего изобретения 2: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 1, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, где тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3 анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), 21A5 (SEQ ID NO: 161-163) или 10F10 (SEQ ID NO: 167-169).

[0045] Вариант осуществления настоящего изобретения 3: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 1 или 2, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, где легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3 анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 128-130), 9C8 (SEQ ID NO: 134-136), 2H2 (SEQ ID NO: 140-142), 2E5 (SEQ ID NO: 146-148), 24E5 (SEQ ID NO: 152-154), 21D9 (SEQ ID NO: 158-160), 21A5 (SEQ ID NO: 164-166) или 10F10 (SEQ ID NO: 170-172).

[0046] Вариант осуществления настоящего изобретения 4: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 2, где тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3 и VL CDR1, CDR2 и CDR3 анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 143-148), 24E5 (SEQ ID NO: 149-154), 21D9 (SEQ ID NO: 155-160), 21A5 (SEQ ID NO: 161-166) или 10F10 (SEQ ID NO: 167-172).

[0047] Вариант осуществления настоящего изобретения 5: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-4, которое включает:

- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 9G4 (SEQ ID NO: 128-130);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 9C8 (SEQ ID NO: 134-136);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 2H2 (SEQ ID NO: 140-142);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 2E5 (SEQ ID NO: 146-148);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 24E5 (SEQ ID NO: 152-154);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9 (SEQ ID NO: 158-160);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.b (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.b (SEQ ID NO: 158-160);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.c (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.c (SEQ ID NO: 158-160);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.d (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.d (SEQ ID NO: 158-160);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.e (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.e (SEQ ID NO: 158-160);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5 (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5 (SEQ ID NO: 164-166);

- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 21A5.a (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5.a (SEQ ID NO: 164-166);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10 (SEQ ID NO: 170-172);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.1 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.1 (SEQ NO: 170-172);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.3 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.3 (SEQ ID NO: 170-172); или
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.4 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.4 (SEQ ID NO: 170-172).

[0048] Вариант осуществления настоящего изобретения 6: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-5, где тяжелая цепь антитела включает VH с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности VH из 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91).

[0049] Вариант осуществления настоящего изобретения 7: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-6, где легкая цепь антитела включает VL с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности VL из 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ

ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114).

[0050] Вариант осуществления настоящего изобретения 8: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-7, где тяжелая цепь антитела содержит VH с аминокислотной последовательностью, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, консервативных замен или реверсивных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью VH из 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91).

[0051] Вариант осуществления настоящего изобретения 9: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-8, где легкая цепь антитела содержит VL с аминокислотной последовательностью, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, консервативных замен или реверсивных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью VL из 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114).

[0052] Вариант осуществления настоящего изобретения 10: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-9, где тяжелая цепь содержит VH из анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91).

[0053] Вариант осуществления настоящего изобретения 11: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-10, где легкая цепь содержит VL из анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66),

21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114).

[0054] Вариант осуществления настоящего изобретения 12: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-11, которое включает VH и VL из анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 114).

[0055] Вариант осуществления настоящего изобретения 13: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-11, которое включает:

- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 9G4 (SEQ ID NO: 128-130), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 9C8 (SEQ ID NO: 134-136), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 54);

- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 2H2 (SEQ ID NO: 140-142), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 2E5 (SEQ ID NO: 146-148), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 62);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 24E5 (SEQ ID NO: 152-154), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 66);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9 (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.b (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.b (SEQ

ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 70);

- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.c (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.c (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.d (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.d (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.e (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.e (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21A5 (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21A5 (SEQ ID NO: 164-166), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей

мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 82);

- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21A5.a (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21A5.a (SEQ ID NO: 164-166), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 86);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 90);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.1 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.1 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 94);
- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.3 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.3 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или

по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 96); или

- VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.4 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.4 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 114).

[0056] Вариант осуществления настоящего изобретения 14: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-13, которое включает:

- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 9G4 (SEQ ID NO: 51 остатки 20-135), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 9G4 (SEQ ID NO: 50 остатки 19-125);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 9C8, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 54);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 2H2, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 2E5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 62);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 24E5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 66);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.b, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 70);

- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.c, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.d, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.e, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 70);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21A5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 82);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21A5.a, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 86);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 90);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10.1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 94);
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10.3, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 96); или
- VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10.4, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 114).

[0057] Вариант осуществления настоящего изобретения 15: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-14, которое представляет собой антитело IgG.

[0058] Вариант осуществления настоящего изобретения 16: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 15, которое представляет собой антитело IgG1, IgG2 или IgG4, где IgG4 необязательно содержит замену S228P (нумерация EU).

[0059] Вариант осуществления настоящего изобретения 17: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-16, где указанное антитело является безэффекторным антителом.

[0060] Вариант осуществления настоящего изобретения 18: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 17, где константная область тяжелой цепи содержит 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций в константной области тяжелой цепи человека дикого типа, которые снижают эффекторную функцию антитела по сравнению с антителом без данных 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций, но в остальном с той же аминокислотной последовательностью.

[0061] Вариант осуществления настоящего изобретения 19: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-18, где константная область тяжелой цепи антитела включает константную область тяжелой цепи IgG1.3, константную область тяжелой цепи IgG1.1 или константную область тяжелой цепи IgG1 с заменой P238K (нумерация EU) или константную область тяжелой цепи IgG1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103 или 104.

[0062] Вариант осуществления настоящего изобретения 20: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-16 или 19, где антитело выполняет эффекторную функцию.

[0063] Вариант осуществления настоящего изобретения 21: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 20, где антитело является афукозилированным (например, афукозилированное антитело IgG1).

[0064] Вариант осуществления настоящего изобретения 22: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 20 или 21, где константная область тяжелой цепи содержит 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций в константной области тяжелой цепи человека дикого типа, которые усиливают эффекторную функцию антитела по сравнению с антителом без данных 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций, но в остальном с той же аминокислотной последовательностью.

[0065] Вариант осуществления настоящего изобретения 23. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-22, которое включает тяжелую цепь (heavy chain, HC) анти-ILT4-антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1 или 10F10.3, где константная область из HC представляет собой IgG1 (например, 9G4.IgG1 и т.д.), IgG1.3

(например, 9G4.IgG1.3 и т.д.), IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т.д.), IgG4 (например, 9G4.IgG4 и т.д.) или IgG4 S228P (нумерация EU) (например, 9G4.IgG4_S228P).

[0066] Вариант осуществления настоящего изобретения 24: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 23, где антитело содержит следующую аминокислотную последовательность HC:

- IgG1, например, 9G4.IgG1, 9G4 (SEQ ID NO: 2), 9C8 (SEQ ID NO: 4), 2H2 (SEQ ID NO: 6), 2E5 (SEQ ID NO: 8), 24E5 (SEQ ID NO: 10), 21D9 (SEQ ID NO: 12), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 98), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 98), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 98), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 98), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 98), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 98), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98),
- IgG1, например, 9G4.IgG1, 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 102), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 102), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 102), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 102), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 102), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 102), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 102), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 102), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 102), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 102), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 102), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 102), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102),
- IgG1.3 (например, 9G4.IgG1.3 и т. д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 100), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 100), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 100), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 100), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 100), 21D9 ((i) SEQ ID NO: 113 или (ii) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 100), 21D9.b (SEQ ID NO: 36), 21D9.c (SEQ ID NO: 38), 21D9.d (SEQ ID NO: 40), 21D9.e (SEQ ID NO: 13), 21A5 (SEQ ID NO: 15), 21A5.a (SEQ ID NO: 17), 10F10 (SEQ ID NO: 19), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100);
- IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т.д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 103), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 103), 2H2 (SEQ

ID NO: 58 и SEQ ID NO: 103), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 103), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 103), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 103), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 103), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 103), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 103), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 103), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 103), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 103), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103),

- IgG1fa.P238K (например, 9G4.IgG1fa.P238K и т.д.) 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 104), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 104), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 104), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 104), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 104), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 104), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 104), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 104), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 104), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 104), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 104), 21A5. a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 104), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), или
- IgG4 S228P (например, 9G4. IgG4 S228P и т. д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 179), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 179)), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 179), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 179), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 179), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 179), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 179), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 179), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 179), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 179), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 179), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 179), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179).

[0067] Вариант осуществления настоящего изобретения 25: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 23, где НС антитела не содержит С-концевого остатка лизина.

[0068] Вариант осуществления настоящего изобретения 26: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 23, где НС антитела

содержит аминокислотную последовательность константной области тяжелой цепи, изложенную в любой из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179.

[0069] Вариант осуществления настоящего изобретения 27: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-26, которое содержит легкую цепь (light chain, LC) анти-ILT4 антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[0070] Вариант осуществления настоящего изобретения 28: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 27, где константная область легкой цепи представляет собой константную область легкой цепи каппа человека.

[0071] Вариант осуществления настоящего изобретения 29: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 27, где LC содержит последовательность из: 9G4 (SEQ ID NO: 1), 9C8 (SEQ ID NO: 3), 2H2 (SEQ ID NO: 5), 2E5 (SEQ ID NO: 7), 24E5 (SEQ ID NO: 9), 21D9 (SEQ ID NO: 11), 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5 (SEQ ID NO: 14), 21A5.a (SEQ ID NO: 16), 10F10 (SEQ ID NO: 18), 10F10.1 (SEQ ID NO: 20), 10F10.3 (SEQ ID NO: 21) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 116).

[0072] Вариант осуществления настоящего изобретения 30: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-29, которое содержит HC и LC из анти-ILT4 антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, где константная область HC представляет собой IgG1 (например, 9G4.IgG1 и т. д.), IgG1.3 (например, 9G4.IgG1.3 и т. д.), IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т. д.), IgG4 (например, 9G4.IgG4 и т. д.) или IgG4 S228P (нумерация EU) (например, 9G4. IgG4_S228P).

[0073] Вариант осуществления настоящего изобретения 31: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 30, которое включает:

- тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9G4 ((i) SEQ ID NO: 2 или (ii) SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9G4 (SEQ ID NO: 1);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9C8 ((i) SEQ ID NO: 4 или (ii) SEQ ID NO: 55 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9C8 (SEQ ID NO: 3);

- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 2H2 ((i) SEQ ID NO: 6 или (ii) SEQ ID NO: 58 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 2H2 (SEQ ID NO: 5);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 2E5 ((i) SEQ ID NO: 8 или (ii) SEQ ID NO: 63 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 2E5 (SEQ ID NO: 7);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 24E5 ((i) SEQ ID NO: 10 или (ii) SEQ ID NO: 67 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 24E5 (SEQ ID NO: 9);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9 ((i) SEQ ID NO: 12 или 113, или (ii) SEQ ID NO: 71 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9 (SEQ ID NO: 11);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.b (SEQ ID NO: 11);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.c (SEQ ID NO: 11);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и одна из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.d (SEQ ID NO: 11);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.e ((i) SEQ ID NO: 13, 176, 177 или 178; или (ii) SEQ ID NO: 80 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.e (SEQ ID NO: 11);

- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5 ((i) SEQ ID NO: 15 или (ii) SEQ ID NO: 83 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5 (SEQ ID NO: 14);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5.a (i) SEQ ID NO: 17 или (ii) SEQ ID NO: 87 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5.a (SEQ ID NO: 16);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10 (SEQ ID NO: 18);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.1 (i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.1 (SEQ ID NO: 20);
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.3 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.3 (SEQ ID NO: 21); или
- тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.4 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.4 (SEQ ID NO: 116).

[0074] Вариант осуществления настоящего изобретения 32: Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.

[0075] Вариант осуществления настоящего изобретения 33: Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, и легкую цепь, содержащую легкую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11.

[0076] Вариант осуществления настоящего изобретения 34: Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.

[0077] Вариант осуществления настоящего изобретения 35: Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.

[0078] Вариант осуществления настоящего изобретения 36: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 32-35, где антитело обладает одним или несколькими свойствами антител по варианту осуществления настоящего изобретения 1.

[0079] Вариант осуществления настоящего изобретения 37: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-36, которое представляет собой полноразмерное антитело.

[0080] Вариант осуществления настоящего изобретения 38: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-14, которое представляет собой фрагмент антитела.

[0081] Вариант осуществления настоящего изобретения 39: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-38, которое представляет собой мультимерное (например, димерное или тримерное) антитело.

[0082] Вариант осуществления настоящего изобретения 40: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-39, которое связано (например, ковалентно) с другой молекулой.

[0083] Вариант осуществления настоящего изобретения 41: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 40, где другая молекула представляет собой метку.

[0084] Вариант осуществления настоящего изобретения 42: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 40, где другая молекула представляет собой пептид.

[0085] Вариант осуществления настоящего изобретения 43: Выделенное антитело по варианту осуществления настоящего изобретения 40, которое представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC).

[0086] Вариант осуществления настоящего изобретения 44: Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43.

[0087] Вариант осуществления настоящего изобретения 45: Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43.

[0088] Вариант осуществления настоящего изобретения 46: Набор по меньшей мере из двух выделенных нуклеиновых кислот, кодирующих тяжелую цепь и легкую цепь антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43.

[0089] Вариант осуществления настоящего изобретения 47: Композиция, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, и нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43.

[0090] Вариант осуществления настоящего изобретения 48: Клетка, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 44-46 или композицию по варианту осуществления настоящего изобретения 47.

[0091] Вариант осуществления настоящего изобретения 49: Способ получения антитела, включающий культивирование клетки по варианту осуществления настоящего изобретения 48 в условиях, в которых экспрессируется антитело.

[0092] Вариант осуществления настоящего изобретения 50: Композиция, содержащая выделенное антитело, нуклеиновую кислоту, композицию или клетку по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-49 и фармацевтически приемлемый носитель.

[0093] Вариант осуществления настоящего изобретения 51: Композиция по варианту осуществления настоящего изобретения 50, содержащая второе терапевтическое средство.

[0094] Вариант осуществления настоящего изобретения 52: Композиция по варианту осуществления настоящего изобретения 51, в которой второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство.

[0095] Вариант осуществления настоящего изобретения 53: Композиция по варианту осуществления настоящего изобретения 52, в которой иммуностимулирующее средство является антагонистом иммуносупрессивной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.

[0096] Вариант осуществления настоящего изобретения 54: Способ лечения субъекта, имеющего раковое заболевание, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 50-53 или выделенного антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, которое стимулирует иммунный ответ и/или является антагонистом ILT-4.

[0097] Вариант осуществления настоящего изобретения 55: Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 54, где способ дополнительно включает применение второй терапии.

[0098] Вариант осуществления настоящего изобретения 56: Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 55, в котором вторая терапия представляет собой лучевую терапию, хирургическое вмешательство или введение второго средства.

[0099] Вариант осуществления настоящего изобретения 57: Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 55, в котором вторая терапия представляет собой второе средство и второе средство представляет собой иммуностимулирующее средство.

[00100] Вариант осуществления настоящего изобретения 58: Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 57, где иммуностимулирующее средство является антагонистом иммуносупрессивной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.

[00101] Вариант осуществления настоящего изобретения 60: Способ лечения инфекционного заболевания (например, вирусного заболевания) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 50-53 или выделенного антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, которое стимулирует иммунный ответ и/или является антагонистом ILT-4.

[00102] Вариант осуществления настоящего изобретения 61: Способ обнаружения ILT4 в образце, включающий контактирование образца с антителом против ILT4 по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43.

[00103] Вариант осуществления настоящего изобретения 62: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, обладающее следующими характеристиками:

a. Специфическое связывание с hILT4 (например, содержащее аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, 109, 111, 112 или 119), например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
b. стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
c. имеет профиль связывания, показанный на фиг. 27; и
d. связывается со следующими участками hILT4: (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), и не связывается в значительной степени с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4, содержащего нативную сигнальную последовательность).

[00104] Вариант осуществления настоящего изобретения 63: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, обладающее следующими характеристиками:

a. специфическое связывание с hILT4 (например, содержащее аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108, 109, 111, 112 или 119), например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
b. отсутствие специфического связывания с hILT2, hILT3 и/или hILT5;
c. отсутствие специфического связывания с одним или несколькими членами семейств LILRA и/или LILRB;
d. стимулирует активацию Т-клеток, например, в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), что измеряется по повышенной

пролиферации Т-клеток или секреции IFN-гамма, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

e. стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

f. ингибирует связывание hILT4 с HLA-A и HLA-B;

g. имеет профиль связывания, показанный на фиг. 27;

h. связывается с Ig-подобными доменами 1, 2 или 1 и 2 в hILT4, например, включающее следующие участки hILT4: ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122), и не связывается в значительной степени с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4, содержащего нативную сигнальную последовательность).

i. способствует провоспалительной поляризации макрофагов по отношению к макрофагам M1;

j. не вызывает (или не запускает) активацию базофилов; и

k. содержит менее 5% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 25 °C и/или менее 10% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 40 °C.

[00105] Вариант осуществления настоящего изобретения 64: Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-43, обладающее следующими характеристиками:

a. способствует экспрессии CD83 и CD86 на незрелых моноцитарных дендритных клетках человека (Mo-iDC), например, как показано в анализе, описанном в примерах;

b. усиливает секрецию IFN-γ при стимуляции антигеном в анализе с лизатом цитомегаловируса (CMV), например, как показано в анализе, описанном в примерах;

c. усиливает секрецию IFN-γ и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками в анализе аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR) при стимуляции посредством CD3, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

d. блокирует связывание HLA-A и/или HLA-B с ILT4;

e. связывается с Ig-подобными доменами 1, 2 или 1 и 2 в hILT4, например, с областью, содержащей (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), что определяется с помощью водородно-дейтериевого обмена (HDX), например, как показано в HDX-анализе, описанном в примерах;

f. взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Lys43, Ile49, Thr50 и Arg51 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Gly117, Val119, Try120, Leu134, Lys136, Gln149, Pro150, Ile159, Ser161, Val162, Gly163, Pro164, Pro167, His173, Try178, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Glu42, Lys43, Gly76, Cys77, Leu88, Pro91, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом, например, как описано в примерах;

g. конкурирует за связывание с hILT4 с описанным в данном документе антителом; и

h. специфически связывается с ILT4 яванского макака, содержащим SEQ ID NO: 118, например, как показано в анализе связывания, описанном в примерах.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Определения

[00106] Если не указано иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Кроме того, если иное не требуется контекстом,

термины в единственном числе должны включать множественное число и термины во множественном числе должны включать единственное число.

[00107] В данной заявке использование «**или**» означает «и/или», если не указано иное. В контексте множественного зависимого пункта формулы использование «или» относится к более чем одному предшествующему независимому или зависимому пункту формулы только в альтернативе. Термины «**содержащий**», «**включающий**» и «**имеющий**» могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо. Согласно настоящему изобретению «**выделенная**» молекула представляет собой молекулу, которая была удалена из ее естественной среды. Таким образом, термин « выделенный» вовсе не обязательно отражает степень, в которой молекула была очищают.

[00108] Термин «**полипептид**» относится к полимеру аминокислотных остатков, и не ограничивается минимальной длиной. «**Белок**» может включать один или несколько полипептидов. Такие полимеры аминокислотных остатков могут содержать природные или неприродные аминокислотные остатки и включают, но не ограничиваются ими, пептиды, олигопептиды, димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. Данное определение охватывает как полноразмерные белки, так и их фрагменты. Термины также включают постэкспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование, сиалирование, ацетилирование, фосфорилирование и тому подобное. Кроме того, для целей настоящего изобретения «полипептид» или «белок» относится к полипептиду или белку, соответственно, который включает модификации, такие как делеции, добавления и замены (обычно консервативные по природе), в нативной последовательности, пока белок поддерживает желаемую активность. Данные модификации могут быть преднамеренными, например, посредством сайт-направленного мутагенеза, или могут быть случайными, например, посредством мутаций хозяев, которые продуцируют белки, или ошибок из-за амплификации ПЦР. Белок может содержать два или более полипептида. Буква «h» перед названием белка обозначает в данном документе нативный человеческий белок, например, «hILT4».

[00109] Термины «**ILT4**», «**человеческий ILT4**», «**hILT4**», «**иммуноглобулиноподобный транскрипт 4**», «**Ig-подобный транскрипт 4**», «**лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор B2**», «**LIR2**», «**LILRB2**», «**MIR10**» и «**CD85d**» все используются взаимозаменяемо и относятся к нативному человеческому ILT4, если специально не указано иное (например, мышиный ILT4, ILT4 яванского макака и т.д.). Данный термин включает полноразмерный необработанный ILT4, а также любую форму ILT4, которая является результатом обработки в клетке.

Термин охватывает встречающиеся в природе варианты человеческого ILT4, например, варианты сплайсинга или аллельные варианты. В некоторых вариантах осуществления ILT4 содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107 (предшественник, с сигнальным пептидом) или SEQ ID NO: 108 (зрелый, без сигнального пептида). В некоторых вариантах осуществления ILT4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110 (предшественник, с сигнальным пептидом) или SEQ ID NO: 111 (зрелый, без сигнального пептида).

[00110] Используемый в данном документе термин «**фрагмент ILT4**» относится к ILT4, имеющему один или несколько остатков, удаленных с N- и/или C-конца полноразмерного ILT4. Фрагмент ILT4 может включать или не включать N-концевой сигнальный пептид, но сохраняет способность связываться с Т-клетками. Используемый в данном документе термин «**вариант ILT4**» относится к ILT4, который содержит добавления, делеции и замены встречающихся в природе аминокислот, но который сохраняет способность связываться с Т-клетками.

[00111] Термин «**антагонист**» используется в самом широком смысле и включает любую молекулу, которая частично или полностью ингибирует или нейтрализует биологическую активность полипептида, такого как ILT4. Примеры молекул антагонистов включают антитела-антагонисты. Термин «**антагонист ILT4**» относится к молекуле, которая ингибирует или блокирует биологическую активность ILT4, посредством, например, блокирования или ингибирования взаимодействия между ILT4 и клеткой-мишенью, например, Т-клеткой, и/или молекулой-мишенью. Примеры антагонистов ILT4 включают антитела, которые блокируют связывание ILT4 с клеткой-мишенью, например, Т-клеткой, и/или с молекулой-мишенью. Считается, что антагонист ILT4 «**блокирует связывание ILT4 с клетками-мишенями или молекулами-мишенями**», когда он уменьшает количество обнаруживаемого связывания по меньшей мере одного из ILT4 с клеткой-мишенью, например, Т-клеткой, и/или молекулой-мишенью по меньшей мере на 50% в анализе клеточного связывания. В некоторых вариантах осуществления антагонист ILT4 снижает количество обнаруживаемого связывания по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления антагонист блокирует связывание лиганда по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д. Блокирование связывания ILT4 с клетками-мишенями, например, Т-клетками, может быть продемонстрировано, например, путем связывания клеток, трансфицированных ILT4, например, ILT4 ECD и

трансмембранным доменом, или рекомбинантным слитым белком ILT4 Fc, например, рекомбинантными слитыми белками ILT4 ECD Fc, на клетках, таких как Т-клетки, в присутствии или в отсутствие антагониста.

[00112] Термины «**ингибирование**» или «**ингибировать**» относятся к снижению, уменьшению или прекращению какой-либо фенотипической характеристики или к снижению, уменьшению или прекращению встречаемости, степени или вероятности данной характеристики. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать снижение на 20% или более. В другом варианте осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать снижение на 50% или более. В еще одном варианте осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее снижение на 75%, 85%, 90%, 95% или больше.

[00113] Термины **«повышение активности Т-клеток»** или **«усиление активности Т-клеток»** относятся к повышению или увеличению по меньшей мере одного из активации Т-клеток, секреции цитокинов, например, секреции гамма-интерферона (IFN-γ), или пролиферации Т-клеток у субъекта. «Повышение активности Т-клеток» может быть связано с использованием средства, которое является агонистом активности Т-клеток, и/или средства, которое является антагонистом (т.е. ингибирует или блокирует) механизм, который ингибирует активность Т-клеток. Изменения активности Т-клеток можно измерить, например, с помощью анализа пролиферации Т-клеток или IFN-γ ELISA, например, как описано в примерах.

[00114] Термины «**антитело против ILT4**» или «**антитело против hILT4**» или «**анти-ILT4 антитело**» или «**анти-hILT4 антитело**» или «**антитело, которое связывает ILT4**», как они использованы в данном описании, относятся к антителу, которое связывается с ILT4 и что необязательно, ингибирует биологическую активность ILT4, например, посредством блокирования или ингибирования связывания ILT4 с клетками-мишенями, такими как Т-клетки, или с молекулой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления степень связывания антитела против ILT4 с неродственным белком, не относящимся к ILT4, составляет менее 10% от связывания антитела с ILT4, как измерено, например, с помощью SPR (Biacore®) или в радиоиммуноанализе (РИА). В некоторых вариантах осуществления степень связывания антитела против ILT4 с другими белками семейства ILT, такими как LILRA, составляет менее 20%, менее 10%, менее 5% связывания антитела с ILT4, как измерено, например, с помощью SPR или в радиоиммуноанализе (РИА). В некоторых вариантах осуществления антитело против

ILT4 связывает ILT4, но не связывает по меньшей мере один белок, выбранный из ILT2, ILT3 и ILT5.

[00115] Термин «**лидерный пептид**», или «**лидерная последовательность**», или «**сигнальный пептид**», или «**сигнальная последовательность**» относится к пептиду или последовательности аминокислотных остатков, расположенных на N-конце полипептида, который способствует секреции полипептида из клетки млекопитающего. Лидерная последовательность может быть отщеплена при экспорте полипептида из клетки млекопитающего с образованием зрелого белка. Лидерные последовательности могут быть природными или синтетическими, и они могут быть гетерологичными или гомологичными белку, к которому они присоединены.

[00116] Термин «**антитело**» или «**Ab**» в данном документе используется в самом широком смысле и охватывает различные структуры антител, включая, но не ограничиваясь ими, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела) и фрагменты антител, до такой степени, пока они проявляют желаемую антигенсвязывающую активность. В данном контексте термин относится к молекуле, содержащей по меньшей мере определяющую комплементарность область (complementarity-determining region, CDR) 1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и по меньшей мере CDR1, CDR2 и CDR3, легкой цепи, причем молекула способна к связыванию с антигеном. Термин антитело также включает, но не ограничивается ими, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела и антитела различных видов, таких как мышь, яванский макак и т. д. Термин «**фрагмент антитела**» включает, но не ограничивается ими, фрагменты, которые способны связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab' и $(Fab')_2$.

[00117] Термин «**тяжелая цепь**» или «**HC**» относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь включает по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи. Термин «**полноразмерная тяжелая цепь**» относится к полипептиду, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее и с C-концевым лизином (K) или без него. Термин «**зрелая полноразмерная тяжелая цепь**» относится к полипептиду, содержащему вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, без лидерной последовательности и с C-концевым лизином (K) или без него.

[00118] Термин «**вариабельная область тяжелой цепи**» или «**VH**» относится к области, содержащей участок, определяющий комплементарность тяжелой цепи (CDR) 1, каркасную область (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи также включает, по меньшей мере, часть FR1 и/или, по меньшей мере, часть FR4. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR тяжелой цепи имеют значения, указанные в данном документе, например, в таблице последовательностей ниже или на фигурах 1-12. В контексте настоящего описания VH CDR1, CDR2 и CDR3 представляют собой последовательности CDR согласно нумерации Кабата, как показано, например, на фигурах 1-12.

[00119] Термин «**легкая цепь**» или «**LC**» относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит по меньшей мере часть константной области легкой цепи. Термин «**полноразмерная легкая цепь»** относится к полипептиду, содержащему вариабельную область легкой цепи и константную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. Термин «**зрелая полноразмерная легкая цепь»** относится к полипептиду, содержащему вариабельную область легкой цепи и константную область легкой цепи, без лидерной последовательности.

[00120] Термин «**вариабельная область легкой цепи**» или «**VL**» относится к области, содержащей CDR 1 легкой цепи, FR 2, HVR2, FR3 и HVR3. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи также содержит FR1 и/или FR4. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR легкой цепи имеют значения, указанные в данном документе, например, в таблице последовательностей или на фигурах 1-12. В данном контексте VL CDR1, CDR2 и CDR3 представляют собой последовательности CDR согласно нумерации Кабата, как показано, например, на фигурах 1-12.

[00121] «**Химерное антитело**» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из определенного источника или вида, в то время как остальная часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из другого источника или вида. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну вариабельную область от первого вида (например, мыши, крысы, яванского макака и т. д.) и по меньшей мере одну константную область от второго вида (например, человека, яванского макака и т. д.). В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную

область мыши и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну вариабельную область яванского макака и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах осуществления все вариабельные области химерного антитела относятся к первому виду и все константные области химерного антитела относятся ко второму виду.

[00122] «**Гуманизированное антитело**» относится к антителу, в котором по меньшей мере одна аминокислота в каркасной области вариабельной области, не относящейся к человеку, заменена соответствующей аминокислотой из вариабельной области человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере одну человеческую константную область или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело представляет собой Fab, scFv, $(Fab')_2$ и т. д.

[00123] «**Человеческое антитело**» в контексте настоящего описания относится к антителам, продуцируемым у людей, антителам, продуцируемым у животных, кроме человека, которые содержат гены иммуноглобулинов человека, таким как XenoMouse®, и антителам, выбранным с использованием способов in vitro, таких как фаговый дисплей, где репертуар антител основан на последовательностях иммуноглобулина человека.

[00124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело может содержать одну или несколько «**консервативных замен**» по сравнению с конкретной, указанной последовательностью. «Консервативные аминокислотные замены» в данном документе относятся к заменам аминокислотного остатка на аминокислотный остаток, имеющий аналогичную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислые боковые цепи (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). В некоторых вариантах осуществления предсказанный несущественный аминокислотный остаток в антителе в данном документе заменен другим аминокислотным остатком из того же семейства боковой цепи (например, основной, кислой, бета-разветвленной, ароматической,

незаряженной полярной). Способы идентификации консервативных замен нуклеотидов и аминокислот, которые не устраняют связывание антигена, описаны, например, в Brummell *et al.*, *Biochem*. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi *et al. Protein Eng*. 12(10):879-884 (1999); и Burks *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997)).

[00125] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело может содержать одну или несколько «**реверсивных замен**». Примеры изображены на фиг. 13-15 в данном документе. Реверсивные замены представляют собой реверсивные мутации в аминокислотной последовательности зародышевой линии, из которой получена тяжелая или легкая цепь антитела.

[00126] «**K_D**» или «константа диссоциации» для связывания антитела с белком, например, ILT4, представляет собой меру аффинности или специфического связывания антитела с белком, например, ILT4. Более низкая K_D указывает на улучшенное связывание или аффинность по сравнению с более высокой K_D. K_D представляет собой соотношение между «скоростью диссоциации» или k_{off} или k_d и «скоростью ассоциации» или k_{on} или k_a для антитела и полипептида.

[00127] Термины «**специфическое связывание**» или «**специфически связывает**» или подобные термины означают, что K_D для связывания двух полипептидов, таких как антитело и его полипептид-мишень, меньше, чем было бы в случае связывания двух случайных полипептидов, существующих в тех же условиях. Другими словами, K_D меньше, чем вследствие неспецифической агрегации полипептидов в системе.

[00128] «**Модель опухоли**» в контексте настоящего описания относится к доклиническому анализу *in vivo*, который может использоваться для изучения биологической активности антитела против ILT4, и включает системы анализа опухоли ксенотрансплантата или нативной мыши. В некоторых случаях модель опухоли может позволить отслеживать размер или рост опухоли после лечения антителом и/или отслеживать присутствие иммунных клеток в опухоли, таких как определенные типы Т-клеток или NK-клеток, для того, чтобы чтобы определить, вызывает ли антитело иммунный ответ или усиливает его.

[00129] Термин «**иммуностимулирующее средство**» в контексте настоящего описания относится к молекуле, которая стимулирует иммунную систему, либо действуя как агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимуляторную молекулу, либо действуя как антагонист иммуноингибирующей молекулы, включая коингибирующую молекулу. Иммуностимулирующая молекула или иммуно-ингибирующая молекула могут быть регулятором иммунных контрольных точек,

например, ингибитором контрольных точек или стимулятором контрольных точек. Иммуностимулирующее средство может быть биологическим веществом, таким как антитело или фрагмент антитела, другим белком или вакциной, или может быть низкомолекулярным лекарственным средством. «Иммуностимулирующая молекула» включает рецептор или лиганд, который действует для усиления, стимулирования, индукции или иного «включения» иммунного ответа. Иммуностимулирующие молекулы, как определено в данном документе, включают костимуляторные молекулы. «Иммуноингибирующая молекула» включает рецептор или лиганд, который действует, уменьшая, ингибируя, подавляя или иным образом «выключая» иммунный ответ. Иммуноингибирующие молекулы, как определено в данном описании, включают коингибирующие молекулы. Такие иммуностимулирующие и иммуноингибирующие молекулы могут быть, например, рецепторами или лигандами, обнаруженными на иммунных клетках, таких как Т-клетки, или обнаруженными на клетках, участвующих во врожденном иммунитете, таких как NK-клетки.

[00130] «**Процент (%) идентичности аминокислотной последовательности**», «**% идентичности**», «**процент гомологии аминокислотной последовательности»,** и «**% гомологии**» по отношению к последовательности пептида, полипептида или антитела означают процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной пептидной или полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или MEGALIGNTM (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить подходящие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

[00131] «**Лечение**» в контексте настоящего описания охватывает любое введение или применение терапевтического средства для лечения заболевания у человека и включает ингибирование прогрессирования заболевания или одного или нескольких симптомов заболевания, замедление заболевания или его прогрессирования или одного

или нескольких из его симптомов, прекращение его развития, частично или полностью ослабление заболевания или одного или более его симптомов, или профилактики рецидива одного или более симптомов заболевания.

[00132] Термины «**субъект**» и «**пациент**» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения человека, если специально не указано иное.

[00133] Термин «**эффективное количество**» или «**терапевтически эффективное количество**» относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или нарушения у субъекта, например, для частичного или полного облегчения одного или нескольких симптомов. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата.

[00134] Термин «**рак**» используется в данном документе для обозначения группы клеток, которые демонстрируют аномально высокие уровни пролиферации и роста. Рак может быть доброкачественным (также называемым доброкачественной опухолью), предзлокачественным или злокачественным. Раковые клетки могут представлять собой солидные раковые клетки или лейкемические раковые клетки. Термин «**рост опухоли**» используется в данном документе для обозначения пролиферации или роста клетки или клеток, которые содержат рак, что приводит к соответствующему увеличению размера или степени рака.

[00135] Примеры раковых заболеваний, к которым применимы способы лечения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкемию. Более конкретные неограничивающие примеры таких видов раковых заболеваний включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого (включая плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого), аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак груди, рак толстой кишки, рак толстой кишки, эндометрия или рак матки, рак слюнных желез, рак почки, почечно-клеточный рак, рак печени, рак простаты, рак вульвы, рак щитовидной железы, рак печени, рак мозга, рак эндометрия, рак яичек, холангиокарциному, рак желчного пузыря, рак желудка, меланому и другие виды рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи).

[00136] Введение «**в сочетании с**» одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (совпадающее) и последовательное (следующее друг за другом) введение в любом порядке.

[00137] «**Фармацевтически приемлемый носитель**» относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, вспомогательному составу препарата или носителю, обычному в данной области техники для использования с терапевтическим средством, которые вместе составляют «фармацевтическую композицию» для введения субъекту. Фармацевтически приемлемый носитель нетоксичен для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и совместим с другими ингредиентами препарата. Фармацевтически приемлемый носитель подходит для используемого препарата. Например, если терапевтическое средство вводится перорально, носитель может быть гелевой капсулой. Если терапевтическое средство вводится подкожно, носитель в идеале не вызывает раздражения кожи и не вызывает реакции в месте инъекции.

[00138] «**Химиотерапевтическое средство**» представляет собой химическое соединение, используемое при лечении рака. Примеры химиотерапевтических средств, которые могут быть введены в способах по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие средства, такие как тиотепа и Cytoxan® циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбохон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамиды, триэтилентиофосфорамиды и триметилолмеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма1I и калихеамицин omegaI1 (*см.,* например, Agnew, *Chem Intl. Ed. Engl,* 33: 183-186 (1994)); динемицин, включая динемицин A; бисфосфосфонаты, такие, как клодронат;

эсперамицин; а также неокарциностатиновый хромофор и родственные хромопротеиновые хромофоры ендииновых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, адриамицин®, доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, уберстинстинстин, туберстинстин, антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, снижающие секрецию надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; средство, увеличивающее содержание фолиевой кислоты, такое как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (в особенности токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел ТАКСОЛ® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), АБРАКСАН® Cremophor-free, не содержащий кремофора полученный с помощью генной инженерии из альбумина препарат наночастиц паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois) и доцетаксел ТАКСОТЕР® (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранбуцил; гемцитабин ГЕМЗАР®; 6-тиогуанин;

меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин НАВЕЛБИН®; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (камптозар, CPT-11) (включая схему лечения иринотеканом с 5-ФУ и лейковорином); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилхилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; комбретастатин; лейковорин (LV); оксалиплатин, включая схему лечения оксалиплатином (FOLFOX); ингибиторы PKC-альфа, Raf, H-Ras, EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®)) и VEGF-A, которые уменьшают пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных.

[00139] Дополнительные неограничивающие иллюстративные химиотерапевтические средства, которые можно вводить способами, описанными в настоящем документе, включают антигормональные средства, которые действуют путем регулирования или подавления воздействия гормонов, которые могут стимулировать рост рака, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогенового рецептора (SERM), включая, например, тамоксифен (включая тамоксифен НОЛВАДЕКС®), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен ФАРЕСТОН®; ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглютетимид, мегазол мегестрола ацетат, АРОМАЗИН®, экземестан, форместание, фадрозол, ворозол РИВИСОР®, летрозол ФЕМАРА® и анастрозол АРИМИДЕКС®; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог цитозина 1,3-диоксоланового нуклеозида); антисмысловые олигонуклеотиды, особенно те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в аберрантной пролиферации клеток, такие как, например, PKC-альфа, Ralf и H-Ras; рибозимы, такие как ингибитор экспрессии VEGF (например, рибозим Angiozyme®) и ингибитор экспрессии HER2; вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например вакцина Алловектин®, вакцина Лейвектин® и вакцина Ваксид®; Пролеукин® rIL-2; ингибитор топоизомеразы 1 Луртотекан®; Абареликс® rmRH; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных.

[00140] «**Средство против ангиогенеза**» или «**ингибитор ангиогенеза**» относится к веществу с низкой молекулярной массой, полинуклеотиду (включая,

например, ингибирующую РНК (РНКи или миРНК)), полипептиду, выделенному белку, рекомбинантному белку, антителу или их конъюгатам или слитым белкам, которые прямо или косвенно ингибируют ангиогенез, васкулогенез или нежелательную проницаемость сосудов. Следует понимать, что средство против ангиогенеза включает те средства, которые связывают и блокируют ангиогенную активность ангиогенного фактора или его рецептора. Например, средство против ангиогенеза, которое можно вводить способами, описанными в данном документе, может включать антитело или другой антагонист к ангиогенному средству, например, антитела к VEGF-A (например, бевацизумаб (Avastin®)) или к рецептору VEGF-A. (например, рецептор KDR или рецептор Flt-1), ингибиторы анти-PDGFR, такие как Gleevec® (мезилат иматиниба), небольшие молекулы, которые блокируют передачу сигналов рецептора VEGF (например, PTK787/ZK2284, SU6668, Sutent®/SU11248 (малат сунитиниба), AMG706 или описанные, например, в международной заявке на патент WO 2004/113304). Средства против ангиогенеза также включают нативные ингибиторы ангиогенеза, например, ангиостатин, эндостатин и т.д. См., например, Klagsbrun and D'Amore (1991) *Annu. Rev. Physiol.* 53:217-39; Streit and Detmar (2003) *Oncogene* 22:3172-3179 (например, в таблице 3 перечислены антиангиогенные терапевтические препараты при злокачественной меланоме); Ferrara & Alitalo (1999) *Nature Medicine* 5(12):1359-1364; Tonini *et al.* (2003) *Oncogene* 22:6549-6556 (например, в таблице 2 перечислены известные антиангиогенные факторы); и Sato (2003) *Int. J. Clin. Oncol.* 8:200-206 (например, в таблице 1 перечислены антиангиогенные средства, используемые в клинических испытаниях).

[00141] «**Ингибирующее рост средство**», в контексте данного описания, относится к соединению или композиции, которая ингибирует рост клетки (такой как клетка, экспрессирующая VEGF) либо *in vitro*, либо *in vivo*. Таким образом, средство, ингибирующее рост, которое можно вводить способами, описанными в данном документе, может представлять собой средство, которое значительно снижает процент клеток (таких как клетки, экспрессирующие VEGF) в S-фазе. Примеры средств, ингибирующих рост, включают, но не ограничиваются ими, средства, которые блокируют развитие клеточного цикла (в месте, отличном от S-фазы), такие как средства, которые вызывают остановку G1 и остановку M-фазы. Классические блокаторы M-фазы включают барвинок (винкристин и винбластин), таксаны и ингибиторы топоизомеразы II, такие как доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, этопозид и блеомицин. Те средства, которые задерживают G1, также задерживают S-фазу, например, средства

алкилирования ДНК, такие как тамоксифен, преднизон, дакарбазин, мехлорэтамин, цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил и ara-C. Дополнительную информацию можно найти в Mendelsohn and Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Chapter 1, озаглавленной "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami *et al.* (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), например, стр. 13. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) являются противораковыми препаратами, оба получены из тиса. Доцетаксел ТАКСОТЕР® (Rhône-Poulenc Rorer), полученный из европейского тиса, представляет собой полусинтетический аналог паклитаксела (ТАКСОЛ® (Bristol-Myers Squibb). Паклитаксел и доцетаксел способствуют сборке микротрубочек из димеров тубулина и стабилизируют микротрубочки, предотвращая деполимеризацию, что приводит к ингибированию митоза в клетках.

[00142] Термин «**противоопухолевая композиция**» относится к композиции, подходящей для лечения рака, содержащей по меньшей мере одно активное терапевтическое средство. Примеры терапевтических средств включают, но не ограничиваются ими, например, химиотерапевтические средства, средства, ингибирующие рост, цитотоксические средства, средства, используемые в лучевой терапии, средства против ангиогенеза, иммунотерапевтические средства против рака, вызывающие апоптоз средства, средства против тубулина и другие средства для лечения ракового заболевания, такие как антитела против HER-2, антитела против CD20, антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (например, ингибитор тирозинкиназы), ингибитор HER1/EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®), ингибиторы фактора роста тромбоцитов (например, Gleevec® (Иматиниб мезилат)), ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), интерфероны, ингибиторы CTLA4 (например, антитело против CTLA ипилимумаб (YERVOY®)), ингибиторы PD-1 или PD-L1 (например, OPDIVO®, KEYTRUDA®, TECENTRIQ®, BAVENCIO®, IMFINZI®), ингибиторы TIM3 (например, анти-TIM3 антитела), ингибиторы LAG-3, цитокины, антагонисты (например, нейтрализующие антитела), которые связываются с одной или несколькими из следующих мишеней ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-beta, BlyS, APRIL, BCMA, CTLA4, TIM3 или рецептор(ы) VEGF, TRAIL/Apo2 и другие биоактивные и органические химические средства и т.д. Их комбинации также включены в данное раскрытие.

Антитела, специфически связывающиеся с ILT4

[00143] В таблице последовательностей ниже представлена аминокислотная последовательность человеческого ILT4 с сигнальным пептидом или без него,

соответственно (см. SEQ ID NO: 107-108 и 110-111). Внеклеточный домен (extracellular domain (ECD)) включает в себя аминокислотные остатки, показанные в SEQ ID NO: 109 и 112. Типичный ECD, связанный с меткой His-Avi, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119.

[00144] Анти-ITL4 антитела (Ab) могут специфически связываться с ILT4-ECD или их фрагментами (см. SEQ ID NO: 109 и 112, а также 119).

[00145] В настоящем документе представлены Ab, которые связываются с ILT4 с K_D, равной 10^{-6} M или менее, 10^{-7} M или менее, 10^{-8} M или менее, 10^{-9} M или менее или 10^{-10} M или менее, как измерено, например, при 25 °C или 37 °C.

[00146] Определение того, насколько хорошо Ab связывается с белком ILT4, можно проводить с использованием нескольких различных способов. Например, с помощью анализа поверхностного плазмонного резонанса (surface plasmon resonance (SPR)), такого как тесты BIACORE®. Служащий примером анализ SPR включает захват одного или несколько антител на чипе датчика CM4 с иммобилизованным реагентом захвата (e.g, с использованием набора Biacore® для улавливания антител против Fc человека, каталог GE Healthcare № BR-1008-39 или набора Biacore® для улавливания антимышиных антител, каталог GE Healthcare № BR-1008-39) и протекание антигена ILT4 (например, ILT4 ECD) в качестве анализируемого вещества в серии концентраций для определения кинетики связывания и аффинностей в рабочем буфере. В одном варианте осуществления ILT4 вводят при от двух до пяти концентрациях в диапазоне от 0,1 нМ до 500 нМ (например, 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ, 100 нМ, 500 нМ) со скоростью потока от 30 мкл/мин, вплоть до четырех минут времени ассоциации и вплоть до десяти минут времени диссоциации. Между циклами связывания поверхность захвата регенерируется в соответствии с инструкциями производителя для соответствующего набора для улавливания. Все данные дважды сопоставлены с использованием эталонной проточной кюветы и холостого впрыска. Данные с простой кинетикой 1:1 подогнаны к модели связывания Ленгмюра с массопереносом с использованием оценочного программного обеспечения Biacore® T200. Также можно использовать способы SPR, описанные в примерах.

[00147] Аффинность Ab в отношении полипептида ILT4 ECD может быть определена с использованием клеток, экспрессирующих полипептид ILT4 на своей поверхности, причем данный способ включает проточную цитометрию. Служащий примером анализ проточной цитометрии содержит следующее: Т-клетки или другие клетки, эктопически экспрессирующие ILT4, ресуспендируют в буфере, в котором были

сделаны серийные разведения Ab, начиная от концентрации приблизительно 20 мкг/мл, и инкубируют с ресуспендированными клетками в течение 30 минут при 4 °C. Затем клетки дважды промывают теми же буферами, поддерживая желаемые буферные условия, и инкубируют с вторичным антителом, конъюгированным с флуорофором, которое распознает первичное антитело (например, человеческий IgG). Затем клетки промывают, как и раньше, и собирают немедленно, без фиксации, на установке BD Fortessa® или другом проточном цитометре. Аффинность Ab в отношении полипептида ILT4 можно определить, как описано в примерах.

[00148] В некоторых вариантах осуществления Ab, которые связываются с ILT4, блокируют связывание ILT4 с клетками-мишенями, такими как Т-клетки. Ингибирование или блокирование может составлять 100% или по меньшей мере 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% или 50%.

[00149] Ингибирование связывания между ILT4 и ILT4-связывающими клетками, такими как Т-клетки, можно определить путем измерения ингибирования связывания клеток, с которыми связывается ILT4, в присутствии и в отсутствие антитела. Примерный эксперимент, который можно использовать для определения того, ингибирует ли антитело связывание ILT4 с ILT4-связывающими клетками, представляет собой анализ проточной цитометрии, например, анализ, который включает следующее: мононуклеарные клетки периферической крови человека из донорской крови, лейкоцитарную пленку или лейкопак ресуспендируют в буфере, состоящем из HBSS + 1% BSA. Затем клетки инкубируют в течение 30 минут при 4 °C с 20 мкг/мл, например, ILT4 ECD или слитого белка ILT4 ECD, слитого с Fc человеческого IgG1, и с различными концентрациями кандидатных антител, блокирующих ILT4, или контрольных антител. Затем клетки дважды промывают в тех же буферах и инкубируют еще 30 минут при 4 °C с вторичным антителом, конъюгированным с флуорофором, которое распознает ILT4, но не с кандидатными блокирующими антителами или контрольными антителами. Затем клетки промывают, как раньше, и сразу же собирают без фиксации на BD Fortessa® или другом проточном цитометре. Ингибирование связывания также можно определить, например, как описано в примерах.

Примерные Ab, связывающие ILT4

[00150] В настоящем документе обеспечены Ab, которые специфически связываются с ILT4, например, с ECD ILT4.

[00151] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит вариабельную область тяжелой цепи («VH»), содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В данном документе последовательности VH CDR представляют собой последовательности CDR согласно нумерации Кабата, как показано на фигурах 1, 3, 5, 7, 9, и 11 в данном описании, если не указано иное (например, AbM CDR1, и т.д.) В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и CDR3 любого из обеспеченных в данном документе антител ILT4. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, (т.е. любого из 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), 21D9.b (SEQ ID NO: 155-157), 21D9.c (SEQ ID NO: 155-157), 21D9.d (SEQ ID NO: 155-157), 21D9.e (SEQ ID NO: 155-157), 21A5 (SEQ ID NO: 161-163), 10F10 (SEQ ID NO: 167-169), 10F10.1 (SEQ ID NO: 167-169), 10F10.3 (SEQ ID NO: 167-169) или 10F10 0,4 (SEQ ID NO: 167-169)).

[00152] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и CDR3 любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и CDR3 любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[00153] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из Ab против ILT4, обеспеченных в данном документе, и VL, содержащую CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из Ab против ILT4, обеспеченных в данном документе. VL CDR в данном документе представляют собой CDR согласно нумерации Кабата, как показано в данном документе на фиг. 2, 4, 6, 8, 10 и 12, если не указано иное (например, AbM CDR1 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и CDR3 любого из Ab против ILT4, обеспеченных в данном документе, и VL, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую VH CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и/или CDR3 любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c,

21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4 (т.е. любого из 9G4 (SEQ ID NO: 128-130), 9C8 (SEQ ID NO: 134-136), 2H2 (SEQ ID NO: 140-142), 2E5 (SEQ ID NO: 146-148), 24E5 (SEQ ID NO: 152-154), 21D9 (SEQ ID NO: 158-160), 21D9.b (SEQ ID NO: 158-160), 21D9.c (SEQ ID NO: 158-160), 21D9.d (SEQ ID NO: 158-160), 21D9.e (SEQ ID NO: 158-160), 21A5 (SEQ ID NO: 164-166), 10F10 (SEQ ID NO: 170-172), 10F10.1 (SEQ ID NO: 170-172), 10F10.3 (SEQ ID NO: 170-172) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 170-172)).

[00154] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 может содержать:

(a) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 9G4, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 9G4;

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 9C8, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 9C8;

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 2H2, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 2H2;

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 25E5, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 25E5;

(e) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 24E5, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 24E5;

(f) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9;

(g) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.b, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.b;

(h) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.c, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.c;

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.d, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.d;

(j) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.e, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.e;

(k) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5;

(l) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5.a, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5.a;

(m) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10;

(n) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.1, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.1;

(o) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.3, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.3; или

(p) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.4, и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.4.

[00155] И снова, в таблице последовательностей ниже представлены последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепей и полноразмерные последовательности тяжелых и легких цепей антител, перечисленных выше.

[00156] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH любого из Ab против ILT4, обеспеченных в данном документе. Индивидуальные последовательности VH для конкретных видов антител, представленные в данном документе, перечислены в таблице последовательностей. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, (то есть любого из 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91)).

[00157] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, но с заменами 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот в каркасных областях последовательности VH, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативных замен. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, но с 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивными заменами в каркасных областях последовательности VH.

[00158] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит последовательности последовательности VH и VL CDR любого из Ab против ILT4, описанных в данном документе, где CDR содержат 1, 2 или 3 аминокислотных

добавлений, замен (например, консервативные замены) или делеций во всех последовательностях CDR.

[00159] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности VH CDR любого из обеспеченных в данном документе антител к ILT4, и содержит VH, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична VH любого из Ab против ILT4, обеспеченных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4. В некоторых вариантах осуществления VH антитела отличается от последовательностей VH, показанных в таблице последовательностей, из-за 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в каркасных областях последовательности VH, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены. В некоторых вариантах осуществления VH антитела отличается от последовательностей VH, показанных в таблице последовательностей, из-за 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивных замен в каркасных областях последовательности VH.

[00160] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, которая состоит из аминокислотной последовательности VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9. e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[00161] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность VL любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность VL любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4 (т.е. 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-

125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114)). В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности VL CDR любого из антител к ILT4, обеспеченных в данном документе, и включает VL, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична VL любого из Ab против ILT4, обеспеченных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности VL любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4. В некоторых вариантах осуществления VL из антитела отличается от последовательностей VL, показанных в таблице последовательностей, из-за 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в каркасных областях последовательности VL, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены. В некоторых вариантах осуществления VL из антитела отличается от последовательностей VL, показанных в таблице последовательностей, из-за 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивных замен.

[00162] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VL, состоящую из аминокислотной последовательности VL любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VL, которая состоит из аминокислотной последовательности VL любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[00163] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе, и включает VL, содержащую аминокислотную последовательность VL любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем

документе. В некоторых из данных вариантов осуществления Ab против ILT4 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[00164] Однако, в некоторых вариантах осуществления VH антитела представляет собой VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, но с заменами 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот в каркасных областях последовательности VH, такими как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены, и VL соответствует одному виду из приведенного выше списка. Однако, в некоторых вариантах осуществления VH антитела представляет собой VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, но с 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивными заменами в каркасных областях последовательности VH.

[00165] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH и VL, содержащие аминокислотные последовательности VH и VL любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[00166] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности VH CDR любого из обеспеченных в данном документе антител ILT4, а также VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие аминокислотные последовательности VL CDR любого из обеспеченных в данном документе антител ILT4, и также содержит VH и VL, каждая из которых по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны соответствующим VH и VL любого из обеспеченных в данном документе Ab против ILT4. В некоторых вариантах осуществления VH и VL антитела отличаются от последовательностей VH и VL, показанных в таблице последовательностей, из-за 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в каркасных областях последовательностей, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативные замены, или таких как 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивные замены.

[00167] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH и VL, состоящие из аминокислотной последовательности VH и VL любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит VH и VL, каждая из которых состоит из аминокислотных последовательностей VH и VL любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.

[00168] Ab против ILT4 может содержать:

(a) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 9G4, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 9G4;

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 9C8, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 9C8;

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 2H2, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 2H2;

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 25E5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 25E5;

(e) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 24E5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 24E5;

(f) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21D9, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21D9;

(g) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21D9.b, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21D9.b;

(h) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21D9.c, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21D9.c;

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21D9.d, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21D9.d;

(j) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21D9.e, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21D9.e;

(k) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21A5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21A5;

(l) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 21A5.a, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 21A5.a;

(m) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 10F10, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 10F10;

(n) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 10F10.1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 10F10.1;

(o) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 10F10.3, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 10F10.3; или

(p) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH 10F10.4, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL 10F10.4.

[00169] Ab против ILT4 может содержать:

(a) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 9G4, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 9G4, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 9G4;

(b) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 9C8, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 9C8, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 9C8;

(c) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 2H2, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 2H2, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 2H2;

(d) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 25E5, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 25E5, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 25E5;

(e) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 24E5, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 24E5, и аминокислотные последовательности VH

и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 24E5;

(f) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 21D9;

(g) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.b, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.b, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 21D9.b;

(h) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.c, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.c, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 21D9.c;

(i) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.d, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.d, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 21D9.d;

(j) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.e, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.e, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей

мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на на 95%, по меньшей мере на на 96%, по меньшей мере на на 97%, по меньшей мере на на 98% или по меньшей мере на на 99% идентичны VH и VL из 21D9.e;

(k) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21A5, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21A5, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 21A5;

(l) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21A5.a, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21A5.a, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 21A5.a;

(m) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 10F10;

(n) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.1, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.1, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 10F10.1;

(o) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.3, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.3, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на

97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 10F10.3; или

(p) VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.3, и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.4, и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны VH и VL из 10F10.4.

В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления VH и/или VL могут отличаться от последовательности каждого из видов от (a) до (p) наличием 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 консервативных замен. В некоторых вариантах осуществления VH может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивных замен.

[00170] Ab против ILT4 может содержать:

(a) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 9G4, и VL, состоящую из VL из 9G4;

(b) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 9C8, и VL, состоящую из VL из 9C8;

(c) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 2H2, и VL, состоящую из VL из 2H2;

(d) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 25E5, и VL, состоящую из VL из 25E5;

(e) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 24E5, и VL, состоящую из VL из 24E5;

(f) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21D9, и VL, состоящую из VL из 21D9;

(g) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21D9.b, и VL, состоящую из VL из 21D9.b;

(h) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21D9.c, и VL, состоящую из VL из 21D9.c;

(i) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21D9.d, и VL, состоящую из VL из 21D9.d;

(j) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21D9.e, и VL, состоящую из VL из 21D9.e;

(k) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21A5, и VL, состоящую из VL из 21A5;

(l) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 21A5.a, и VL, состоящую из VL из 21A5.a;

(m) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 10F10, и VL, состоящую из VL из 10F10;

(n) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 10F10.1, и VL, состоящую из VL из 10F10.1;

(o) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 10F10.3, и VL, состоящую из VL из 10F10.3; или

(p) VH, состоящую из аминокислотной последовательности VH из 10F10.4, и VL, состоящую из VL из 10F10.4.

[00171] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит любую из вариабельных областей и/или последовательностей CDR 1-3 вариабельных областей антител, описанных выше и в других местах в настоящем документе, например:

(1) одна или несколько из VH CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(2) VH CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(3) VH из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3, или 10F10.4;

(4) одна или несколько из VH CDR1, CDR2 и CDR3 и одна или несколько из VL CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(5) VH CDR1, CDR2 и CDR3 и VL CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(6) VH и VL из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

или

(7) VL и VH, за исключением 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивных или консервативных замен в VH и/или VL из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9. b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5,

21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4; и Ab против ILT4 представляет собой также антитело IgG, например, антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, или его модифицированную форму, как описано в разделе ниже. В некоторых вариантах осуществления константная область выполняет эффекторную функцию, и в некоторых вариантах осуществления константная область не является эффекторной. В некоторых вариантах осуществления константная область является таковой из IgG1.3 или IgG1.1f или другой константной областью, описанной в данном документе, например, IgG1 и IgG1.238K.

[00172] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит любую из вариабельных областей и/или последовательностей CDR 1-3 вариабельных областей антител, описанных выше и в других местах в настоящем документе, например:

(1) одна или несколько из VH CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(2) VH CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(3) VH из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3, или 10F10.4;

(4) одна или несколько из VH CDR1, CDR2 и CDR3 и одна или несколько из VL CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(5) VH CDR1, CDR2 и CDR3 и VL CDR1, CDR2 и CDR3 из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

(6) VH и VL из: 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4;

или

(7) VL и VH 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, за исключением 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивных или консервативных замен в VH и/или VL;

и

антитело дополнительно обладает одной или несколькими из следующих характеристик:

- специфическое связывание с hILT4, например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
- отсутствие специфического связывания с hILT2, hILT3, hILT5;

- отсутствие специфического связывания с одним или несколькими членами семейств LILRA и/или LILRB;
- стимулирует активацию Т-клеток, например, в MLR, что измеряется по повышенной пролиферации Т-клеток или секреции IFN-g, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- способствует экспрессии CD83 и CD86 на незрелых моноцитарных дендритных клетках человека (Mo-iDC), например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- усиливает секрецию IFN-γ при стимуляции антигеном в анализе с лизатом CMV, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- усиливает секрецию IFN-γ и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками в анализе аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR) при стимуляции посредством CD3, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- не вызывает (и не запускает) активацию базофилов;
- ингибирует связывание HLA-A и/или HLA-B с ILT4;
- имеет профиль связывания с hILT4, как показано на фиг. 27 или фиг. 37C;
- связывается с Ig-подобными доменами 1, 2 или 1 и 2 в hILT4 (которые соответствуют аминокислотам 27-110 и 111-229 SEQ ID NO: 107, соответственно), например, с областью, содержащей (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), что определяется с помощью водородно-дейтериевого обмена (hydrogen deuterium exchange (HDX)), например, как показано в HDX-анализе, описанном в примерах;
- существенно не связывается с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4 с его сигнальной последовательностью);
- конкурирует за связывание с hILT4 с описанным в данном документе антителом;

- специфически связывается с ILT4 яванского макака, содержащим SEQ ID NO: 118, например, как показано в анализе связывания, описанном в примерах;
- способствует провоспалительной поляризации макрофагов по отношению к макрофагам M1;
- не вызывает (и не запускает) активацию базофилов; и
- содержит менее 5% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 25 °C и/или менее 10% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 40 °C.

[00173] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи любого из Ab против ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9. e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, как показано ниже в таблице последовательностей (т. е. полная последовательность HC, как указано в таблице, или составная последовательность VH для антитела с последовательностью константной области HC, такой как изложено в SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179, как показано в таблице).

[00174] Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления антитело может содержать аминокислотную последовательность HC одного из нижеперечисленных типов, содержащую следующую аминокислотную последовательность:

a. IgG1, например, 9G4.IgG1, 9G4 (SEQ ID NO: 2), 9C8 (SEQ ID NO: 4), 2H2 (SEQ ID NO: 6), 2E5 (SEQ ID NO: 8), 24E5 (SEQ ID NO: 10), 21D9 (SEQ ID NO: 12), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 98), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 98), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 98), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 98), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 98), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 98), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98),
b. IgG1, например, 9G4.IgG1, 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 102), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 102), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 102), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 102), 24E5

(SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 102), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 102), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 102), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 102), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 102), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 102), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 102), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 102), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102),

c. IgG1.3 (например, 9G4.IgG1.3 и т. д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 100), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 100), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 100), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 100), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 100), 21D9 ((i) SEQ ID NO: 113 или (ii) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 100), 21D9.b (SEQ ID NO: 36), 21D9.c (SEQ ID NO: 38), 21D9.d (SEQ ID NO: 40), 21D9.e (SEQ ID NO: 13), 21A5 (SEQ ID NO: 15), 21A5.a (SEQ ID NO: 17), 10F10 (SEQ ID NO: 19), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100);

d. IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т.д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 103), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 103), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 103), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 103), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 103), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 103), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 103), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 103), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 103), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 103), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 103), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 103), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103),

e. IgG1fa.P238K (например, 9G4.IgG1fa.P238K и т.д.) 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 104), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 104), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 104), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 104), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 104), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 104), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 104), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 104), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 104), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 104), 21A5 (SEQ ID NO:

83 и SEQ ID NO: 104), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 104), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), или

f. IgG4 S228P (например, 9G4. IgG4 S228P и т.д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 179), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 179), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 179), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 179), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 179), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 179), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 179), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 179), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 179), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 179), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 179), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 179), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179).

[00175] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность тяжелой цепи любого из Ab против ILT4 обеспеченных в данном документе, которая включает константную область тяжелой цепи IgG1.3, и аминокислотную последовательность легкой цепи любого из антител к ILT4, обеспеченных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность VH любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, которая включает константную область HC из IgG1.3 (которая обозначена номенклатурой 9G4.IgG1.3 и т. д.); и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи любого из 9G4, 9C8, 2H2, 25E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь, содержащую следующую аминокислотную последовательность: 9G4 (SEQ ID NO: 1), 9C8 (SEQ ID NO: 3), 2H2 (SEQ ID NO: 5), 2E5 (SEQ ID NO: 7), 24E5 (SEQ ID NO: 9), 21D9 (SEQ ID NO: 11), 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5 (SEQ ID NO: 14), 21A5.a (SEQ ID NO: 16), 10F10 (SEQ ID NO: 18), 10F10.1 (SEQ ID NO: 20), 10F10.3 (SEQ ID NO: 21) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 116).

[00176] Ab против ILT4 может содержать:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9G4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9G4;

(b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9C8, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9C8;

(c) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 2H2, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 2H2;

(d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 25E5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 25E5;

(e) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 24E5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 24E5;

(f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9;

(g) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.b, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.b;

(h) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.c, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.c;

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.d, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.d;

(j) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.e, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.e;

(k) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5;

(l) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5.a, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5.a;

(m) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10;

(n) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.1;

(o) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.3; или

(p) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.4.

[00177] Ab против ILT4 может содержать:

(a) тяжелую цепь (HC), содержащую последовательности HC CDR из HC в 9G4, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 9G4, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 9G4, соответственно;

(b) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 9C8, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 9C8, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 9C8, соответственно;

(c) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 2H2, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 2H2, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере

на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 2H2, соответственно;

(d) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 25E5, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 25E5, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 25E5 соответственно;

(e) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 24E5, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 24E5, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 24E5, соответственно;

(f) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 21D9, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 21D9, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21D9, соответственно;

(g) HC, содержащую последовательности HC CDR из 21D9.b, и легкую цепь (LC), содержащую LC CDR из 21D9.b, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21D9.b, соответственно;

(h) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 21D9.c, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 21D9.c, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере

на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21D9.c,соответственно;

(i) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 21D9.d, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 21D9.d, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21D9.d, соответственно;

(j) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 21D9.e, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 21D9.e, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21D9.e, соответственно;

(k) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 21A5, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 21A5, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21A5, соответственно;

(l) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 21A5.a, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 21A5.a, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 21A5.a,соответственно;

(m) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 10F10, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 10F10, и аминокислотные

последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 10F10, соответственно;

(n) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 10F10.1, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 10F10.1, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 10F10.1, соответственно;

(o) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 10F10.3, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 10F10.3, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 10F10.3, соответственно; или

(p) HC, содержащую последовательности HC CDR из HC в 10F10.3, и легкую цепь (LC), содержащую последовательности LC CDR из 10F10.4, и аминокислотные последовательности HC и LC, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны HC и LC из 10F10.4, соответственно.

[00178] В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления HC и/или LC могут отличаться от последовательности каждого из видов от (a) до (p) наличием 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, например, 1, 2, 3, 4 или 5 консервативных замен. В некоторых из вышеупомянутых вариантов осуществления HC и/или LC могут отличаться от последовательности каждого из видов от (a) до (p) наличием 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, таких как 1, 2, 3, 4 или 5 реверсивных замен.

[00179] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 может содержать:

(a) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9G4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9G4;

(b) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9C8, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9C8;

(c) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 2H2, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 2H2;

(d) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 25E5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 25E5;

(e) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 24E5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 24E5;

(f) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9;

(g) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.b, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.b;

(h) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.c, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.c;

(i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.d, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.d;

(j) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.e, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.e;

(k) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5;

(l) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5.a, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5.a;

(m) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10;

(n) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.1;

(o) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.3; или

(p) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.4.

[00180] В некоторых вариантах осуществления Ab против ILT4 может содержать аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность VH указанного в данном документе вида антитела, но вместо константной области тяжелой цепи IgG1.3, как предусмотрено в последовательностях HC в таблице последовательностей в данном документе (и см. SEQ ID NO: 100), антитело может содержать другую последовательность константной области тяжелой цепи, такую как константную область человеческого IgG1 дикого типа, такие, как те, которые обеспечены в SEQ ID NO: 98 и 102-104, или константную область тяжелой цепи IgG4, или константную область IgG4 с заменой S228P (нумерация EU), или любую из других константных областей тяжелой цепи, описанных в разделе о константных областях, который следует ниже.

[00181] В некоторых вариантах осуществления такие модифицированные антитела против ILT4 обладают одной или несколькими из следующих характеристик:

- специфическое связывание с hILT4, например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
- отсутствие специфического связывания с одним, двумя или всеми тремя из hILT2, hILT3, hILT5;

- отсутствие специфического связывания с одним или несколькими членами семейств LILRA и/или LILRB;
- стимулирует активацию Т-клеток, например, в MLR анализе, что измеряется по повышенной пролиферации Т-клеток или секреции IFN-гамма; и стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги.

[00182] В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с Ig-подобными доменами 1, 2 или 1 и 2 из hILT4, которые соответствуют аминокислотам 27-110 в последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 107 (домен 1) и 111-229 в этой последовательности (домен 2), в положениях, содержащих ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), что определяется с помощью водородно-дейтериевого обмена (HDX), например, как показано в HDX-анализе, описанном в примерах. (См. фиг. 27.)

Типичные константные области антител

[00183] В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека имеет изотип, выбранный из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека имеет изотип, выбранный из κ и λ. В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит константную область человеческого IgG, такую как IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе антитело содержит константную область тяжелой цепи человеческого IgG4. В некоторых таких вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит мутацию S241P в константной области человеческого IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, содержит константную область человеческого IgG4 и легкую κ-цепь человека.

[00184] Выбор константной области тяжелой цепи может определять, будет ли антитело выполнять эффекторную функцию *in vivo.* Такая эффекторная функция в некоторых вариантах осуществления включает антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) и может приводить к гибели клетки, с которой связано антитело. В некоторых способах лечения, включая способы лечения некоторых видов рака, может

быть желательно уничтожение клеток, например, когда антитело связывается с клеткой, которая поддерживает поддержание или рост опухоли. Примеры клеток, которые могут поддерживать поддержание или рост опухоли, включают, но не ограничиваются ими, сами опухолевые клетки, клетки, которые способствуют привлечению сосудистой сети к опухоли, и клетки, которые предоставляют лиганды, факторы роста или контррецепторы, которые поддерживают или способствуют росту опухоли или выживанию опухоли. В некоторых вариантах осуществления, когда желательна эффекторная функция, выбирают антитело, содержащее тяжелую цепь человеческого IgG1 или тяжелую цепь человеческого IgG3.

[00185] В некоторых вариантах осуществления антитело, представленное в настоящем документе, изменено для увеличения или уменьшения степени гликозилирования антитела. Добавление или удаление сайтов гликозилирования к антителу может быть удобно выполнено путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, что создается или удаляется один или несколько сайтов гликозилирования.

[00186] Если антитело включает область Fc, углевод, присоединенный к ней, может быть изменен. Нативные антитела, продуцируемые клетками млекопитающих, обычно содержат разветвленный двухантенный олигосахарид, который обычно присоединяется N-связью к Asn297 домена CH2 области Fc. См., например, Wright *et al. TIBTECH* 15: 26-32 (1997). Олигосахарид может включать различные углеводы, например, маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в «стволе» двухантенной структуры олигосахарида. В некоторых вариантах осуществления могут быть сделаны модификации олигосахарида в антителе по настоящему изобретению для создания антител с определенными улучшенными свойствами. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может быть афукозилировано, например, путем мутации остатков, таких как Asn297, которые обычно гликозилированы с помощью фукозосодержащих гликозилирований, или другими способами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитела могут содержать константную область афукозилированного человеческого IgG1.

[00187] Антитела дополнительно содержат олигосахариды, разделенные пополам, например, где двухантенный олигосахарид, присоединенный к Fc-области антитела, разделен пополам GlcNAc. Такие антитела могут иметь пониженное фукозилирование и/или улучшенную функцию ADCC. Примеры таких антител описаны, например, в WO

2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); Патент США № 6602684 (Umana *et al.*); и US 2005/0123546 (Umana *et al.*). Также предусмотрены антитела по меньшей мере с одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенном к области Fc. Такие антитела могут иметь улучшенную функцию CDC. Такие антитела описаны, например, в WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.); и WO 1999/22764 (Raju, S.).

[00188] Антитела также снабжены лидерными удлинениями на аминоконце. Например, один или несколько аминокислотных остатков аминоконцевой лидерной последовательности присутствуют на аминоконце любой одной или нескольких тяжелых или легких цепей антитела. Примерное удлинение лидера на аминоконце включает или состоит из трех аминокислотных остатков, VHS, присутствующих на одной или обеих легких цепях антитела.

[00189] Время полужизни *in vivo* или в сыворотке полипептидов с высоким сродством связывания FcRn человека может быть проанализировано, например, на трансгенных мышах, людях или приматах, отличных от человека, которым вводят полипептиды с вариантом Fc-области. См. также, например, Petkova *et al. International Immunology* 18 (12): 1759-1769 (2006).

[00190] В некоторых вариантах осуществления изобретения афукозилированное антитело опосредует ADCC в присутствии эффекторных клеток человека более эффективно, чем исходное антитело, которое включает фукозу. Как правило, активность ADCC может быть определена с использованием анализа ADCC *in vitro,* как описано в данном документе, но рассматриваются и другие анализы или способы определения ADCC активности, например, в модели на животных и т.д.

[00191] В некоторых вариантах осуществления Fc-область изменяют путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной функции(й) антитела. Например, одна или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320, 322, 330 и/или 331, могут быть заменены другим аминокислотным остатком таким образом, что антитело имеет измененное сродство к эффекторному лиганду, но сохраняет антигенсвязывающую способность родительского антитела. Эффекторный лиганд, сродство к которому изменяется, может быть, например, рецептором Fc или компонентом C1 комплемента. Данный подход более подробно описан в патентах США №№ 5624821 и 5648260, оба на Winter *et al.*

[00192] В некоторых примерах одна или более аминокислоты, выбранные из аминокислотных остатков 329, 331 и 322, могут быть заменены другим аминокислотным

остатком таким образом, что антитело характеризуется изменением связывания C1q и/или снижением или устранением комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC). Данный подход более подробно описан в патенте США № 6194551 на Idusogie *et al.*

[00193] В некоторых примерах один или несколько аминокислотных остатков в аминокислотных положениях 231 и 239 изменены, чтобы тем самым изменить способность антитела фиксировать комплемент. Данный подход дополнительно описан в публикации PCT WO 94/29351 Bodmer *et al.* В некоторых примерах область Fc может быть модифицирована для снижения антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и/или для уменьшения сродства к рецептору Fcγ путем модификации одной или нескольких аминокислот в следующих положениях: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 или 439. Примеры замен включают 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D и 332E. Примеры вариантов включают 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T и 267E/268F/324T. Другие модификации Fc, которые могут быть внесены в области Fc, представляют собой модификации для уменьшения или отмены связывания с FcγR и/или белками комплемента, тем самым снижая или отменяя опосредованные Fc эффекторные функции, такие как ADCC, ADCP и CDC. Примеры модификаций включают, но не ограничиваются ими, замены, вставки и делеции в положениях 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 328, 330 и/или 331 (например, 330 и 331), где нумерация соответствует индексу EC. Примеры замен включают, но не ограничиваются ими, 234A, 235E, 236R, 237A, 267R, 269R, 325L, 328R, 330S и 331S (например, 330S и 331S), при этом нумерация соответствует индексу EU. Вариант Fc может содержать 236R/328R. Другие модификации для уменьшения взаимодействий с FcγR и белками комплемента включают замены 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S, 233P, а также удаление гликозилирования в положении 297 мутационным или ферментативным путем или путем получения в организмах, таких как бактерии, которые не гликозилируют белки. Данные и другие модификации рассмотрены в Strohl, 2009, *Current Opinion in Biotechnology* 20: 685-691. Например, константная область Fc человеческого IgG1.3 содержит замены L234A, L235E и G237A. IgG1fa.P238K (или IgG1.P238K) содержит замену P238K. IgG1.1f содержит замены L234A, L235E, G237A, A330, и P331S.

[00194] Варианты Fc, которые увеличивают сродство к ингибирующему рецептору FcγRIIb, также могут быть использованы. Такие варианты могут обеспечивать слитый белок Fc с иммуномодулирующими активностями, связанными с клетками FcγRIIb, включая, например, В-клетки и моноциты. В одном варианте осуществления варианты Fc обеспечивают селективно повышенное сродство к FcγRIIb по сравнению с одним или несколькими активирующими рецепторами. Модификации для изменения связывания с FcγRIIb включают одну или несколько модификаций в положении, выбранном из группы, состоящей из 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 330, 331 и 332, согласно индексу ЕС. Примеры замен для увеличения сродства FcγRIIb включают, но не ограничиваются ими, 234A, 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235E, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237A, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 330S, 331S и 332E. Примеры замен включают 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W и 328Y. Другие варианты Fc для усиления связывания с FcγRIIb включают 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E и 267E/328F.

[00195] Другие модификации для повышения взаимодействий с FcγR и комплементом включают, но не ограничиваются ими, замены 298 A, 333A, 334A, 326A, 2471, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 3051 и 396L. Эти и другие модификации рассматриваются в Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20: 685-691. Модификации Fc, которые увеличивают связывание с рецептором Fcγ, включают модификации аминокислот в любом одном или нескольких положениях аминокислот 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439 области Fc, где нумерация остатков в области Fc соответствует индексу ЕС, указанному в патентной публикации № WO 00/42072.

[00196] Необязательно, область Fc может содержать не встречающийся в природе аминокислотный остаток в дополнительных и/или альтернативных положениях, известных специалисту в данной области техники (см., например, патенты США №№ 5624821; 6277375; 6737056; 6194551; 7,317,091; 8,101,720; патентные публикации PCX WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 и WO 06/020114).

[00197] Аффинности и свойства связывания Fc-области в отношении ее лиганда можно определить с помощью различных способов анализа *in vitro* (биохимических или иммунологических анализов), известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь, равновесные способы (например, ферментный иммуноабсорбентный анализ (ELISA) или радиоиммуноанализ (RIA)) или кинетические (например, анализ BIACORE) и другие способы, такие как анализы непрямого связывания, анализы конкурентного ингибирования, флуоресцентный резонансный перенос энергии (FRET), гель-электрофорез и хроматография (например, гель-фильтрация). В этих и других способах можно использовать метку на одном или нескольких исследуемых компонентах и/или использовать различные способы обнаружения, включая, но не ограничиваясь ими, хромогенные, флуоресцентные, люминесцентные или изотопные метки. Подробное описание аффинностей и кинетики связывания можно найти у Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999), в котором основное внимание уделяется взаимодействиям антитело-иммуноген.

[00198] В некоторых вариантах осуществления антитело модифицировано для увеличения его биологического периода полужизни. Возможны разные подходы. Например, это может быть сделано путем увеличения аффинности связывания Fc-области с FcRn. Например, один или несколько из следующих остатков могут быть мутантными: 252, 254, 256, 433, 435, 436, как описано в патенте США № 6,277,375. Конкретные примерные замены включают одну или несколько из следующих: T252L, T254S и/или T256F. В качестве альтернативы, чтобы увеличить биологический период полужизни, антитело может быть изменено в пределах области CH1 или CL, с целью содержать антигенсвязывающую детерминанту связывания рецептора реутилизации, взятую из двух петель домена CH2 в Fc-области IgG, как описано в патентах США №№ 5,869,046 и 6,121,022 у Presta *et al.* Другие примерные варианты, которые увеличивают связывание с FcRn и/или улучшают фармакокинетические свойства, включают замены в положениях 259, 308, 428 и 434, в том числе, например, 2591, 308F, 428L, 428M, 434S, 4341 1. 434F, 434Y и 434X1. Другие варианты, которые увеличивают связывание Fc с FcRn, включают: 250E, 250Q, 428 L, 428F, 250Q/428L (Hinton *et al.* 2004, *J. Biol. Chem.* 279 (8): 6213-6216, Hinton *et al.* 2006 *Journal of Immunology* 176: 346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 311A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields *et al, Journal of Biological Chemistry,* 2001, 276 (9): 6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 311S, 433R, 433S, 4331, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall Acqua *et al. Journal of*

Immunology, 2002, 169: 5171-5180, Dall'Acqua *et al,* 2006, *Journal of Biological Chemistry* 281: 23514-23524). Другие модификации для модулирования связывания FcRn описаны в Yeung *et al,* 2010, *J. Immunol,* 182: 7663-7671.

[00199] В некоторых вариантах осуществления можно использовать гибридные изотипы IgG с конкретными биологическими характеристиками. Например, гибридный вариант IgG1/IgG3 может быть сконструирован путем замены положений IgG1 в области CH2 и/или CH3 на аминокислоты из IgG3 в положениях, в которых два изотипа различаются. Таким образом, можно сконструировать гибридный вариант антитела IgG, который содержит одну или несколько замен, например, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 4221, 435R и 436F. В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном документе, гибридный вариант IgG1/IgG2 может быть сконструирован путем замены положений IgG2 в области CH2 и/или CH3 на аминокислоты из IgG1 в положениях, в которых два изотипа различаются. Таким образом, можно сконструировать гибридный вариант антитела IgG, который содержит одну или несколько замен, например, одну или несколько из следующих аминокислотных замен: 233E, 234L, 235L, -236G (относится к вставке глицина в положение 236) и 327A.

[00200] Кроме того, сайты связывания на IgG1 человека для FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn были нанесены на карту и варианты с улучшенным связыванием были описаны (см. Shields, R.L. *et al.* (2001) *J. Biol Chem.* 276:6591-6604). Было показано, что специфические мутации в положениях 256, 290, 298, 333, 334 и 339 улучшают связывание с FcγRIII. Кроме того, следующие комбинации мутанты были показаны для улучшения связывания с FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A и S298A/E333A/K334A, которые, как было показано проявляют улучшенное связывание с FcγRIIIa и ADCC-активность (Shields *et al.*, 2001). Были идентифицированы другие варианты IgG1 со значительным усилением связывания с FcγRIIIa, включая варианты с мутациями S239D/I332E и S239D/I332E/A330L, которые показали наибольшее увеличение аффинности к FcγRIIIa, снижение связывания FcγRIIb и сильную цитотоксическую активность у яванских макак (Lazar *et al.*, 2006). Введение тройных мутаций в антитела, такие как алемтузумаб (CD52-специфический), трастузумаб (HER2/neu-специфический), ритуксимаб (CD20-специфический) и цетуксимаб (EGFR-специфический), приводило к значительному повышению активности ADCC *in vitro,* и вариант S239D/I332E показал повышенную способность истощать B-клетки у обезьян (Lazar *et al,* 2006). Кроме того, были идентифицированы мутанты IgG1, содержащие

мутации L235V, F243L, R292P, Y300L и P396L, которые проявляли усиленное связывание с FcγRIIIa и сопутствующую усиленную активность ADCC у трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий FcγRIIIa, на моделях B-клеточных злокачественных новообразований и рака груди (Stavenhagen *et al,* 2007; Nordstrom *et al,* 2011). Другие мутанты Fc, которые можно использовать, включают: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L и M428L/N434S.

[00201] В некоторых вариантах осуществления выбран Fc, который имеет пониженное связывание с FcγR. Служащий примером Fc, например, IgG1 Fc, с уменьшенным связыванием FcγR, включает следующие три аминокислотных замены: L234A, L235E и G237A.

[00202] В некоторых вариантах осуществления выбран Fc, который характеризуется пониженной фиксацией комплемента. Служащий примером Fc, например, Fc IgG1, с пониженной фиксацией комплемента, имеет следующие две аминокислотные замены: A330S и P331S.

[00203] В некоторых вариантах осуществления выбран Fc, который по существу не имеет эффекторной функции, т.е. он характеризуется пониженным связыванием с FcγR и пониженной фиксацией комплемента. Служащий примером Fc, например, Fc IgG1, который не является эффекторным, содержит следующие пять мутаций: L234A, L235E, G237A, A330S и P331S.

[00204] При использовании константного домена IgG4 он может включать замену S228P, которая имитирует шарнирную последовательность в IgG1 и тем самым стабилизирует молекулы IgG4.

[00205] Также могут использоваться модификации Fc, описанные в WO 2017/087678 или WO2016081746.

[00206] В некоторых вариантах осуществления гликозилирование антитела модифицировано. Например, может быть получено агликозилированное антитело (т.е. в антителе отсутствует гликозилирование). Гликозилирование может быть изменено, например, для увеличения сродства антитела к антигену. Такие углеводные модификации могут быть выполнены, например, путем изменения одного или нескольких сайтов гликозилирования в последовательности антитела. Например, можно произвести одну или несколько аминокислотных замен, которые приведут к устранению одного или нескольких сайтов гликозилирования каркасной области вариабельной области, чтобы тем самым устранить гликозилирование в данном сайте. Такое

агликозилирование может повышать сродство антитела к антигену. Такой подход более подробно описан в патентах США №№ 5,714,350 и 6,350,861 Co *et al.*

[00207] Гликозилирование константной области на N297 можно предотвратить путем мутации остатка N297 в другой остаток, например, N297A, и/или путем мутации соседней аминокислоты, например, 298, чтобы тем самым уменьшить гликозилирование на N297.

[00208] Дополнительно или альтернативно может быть получено антитело, которое имеет измененный тип гликозилирования, такое как гипофукозилированное антитело, имеющее уменьшенное количество фукозильных остатков, или антитело, имеющее увеличенное содержание разделенных пополам структур GlcNac. Было продемонстрировано, что такие измененные паттерны гликозилирования увеличивают способность антител к ADCC. Такие углеводные модификации могут быть выполнены, например, путем экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным механизмом гликозилирования. Клетки с измененным механизмом гликозилирования были описаны в данной области техники и могут быть использованы в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются рекомбинантные антитела, описанные в данном документе, для получения таким образом антитела с измененным гликозилированием. Например, в EP 1176195 от Hanai *et al.* описывается линия клеток с функционально нарушенным геном FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, так что антитела, экспрессируемые в такой линии клеток, проявляют гипофукозилирование. Публикация PCT WO 03/035835 от Presta описывает вариант клеточной линии CHO, клетки Led 3, с пониженной способностью присоединять фукозу к Asn (297)-связанным углеводам, что также приводит к гипофукозилированию антител, экспрессируемых в данной клетке-хозяине (см. также Shields, R.L. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277: 26733-26740). Публикация PCT WO 99/54342, Umana *et al.* описывает клеточные линии, сконструированные для экспрессии модифицирующих гликопротеин гликозилтрансфераз (например, бета(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnTIII)), так что антитела, экспрессируемые в сконструированных клеточных линиях, демонстрируют увеличенное содержание разделенных пополам структур GlcNac, что приводит к увеличению ADCC-активности антител (см. также Umana *et al.* (1999) *Nat. Biotech.* 17: 176-180).

[00209] Другой модификацией описанных в данном документе антител является пегилирование. Антитело может быть пегилировано, например, для увеличения биологического (например, сывороточного) периода полужизни антитела. Для пегилирования антитела антитело или его фрагмент обычно подвергают

взаимодействию с полиэтиленгликолем (PEG), таким как реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное PEG, в условиях, при которых одна или несколько групп PEG присоединяются к антителу или фрагменту антитела. В некоторых вариантах осуществления пегилирование осуществляется посредством реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой PEG (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Используемый в данном документе термин «полиэтиленгликоль» предназначен для охвата любых форм ПЭГ, которые использовались для дериватизации других белков, таких как моно (CI-CIO) алкокси- или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликольмалеимид. В некоторых вариантах осуществления антитело, подлежащее пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Способы пегилирования белков известны в данной области техники и могут быть применены к описанным в данном документе антителам. См., например, EP 0 154 316 для Nishimura *et al.* и EP 0 401 384 для Ishikawa *et al.*

[00210] Конкретные примерные варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно перечислены в следующих разделах.

Варианты осуществления, относящиеся к антителу 21D9.e:

[00211] Вариант осуществления настоящего изобретения 1: Выделенное антитело («Ab»), которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70.

[00212] Вариант осуществления настоящего изобретения 2: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4, где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156, и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где антитело стимулирует активацию Т-клеток (или потенцирует ответ Т-клеток), например, (i) в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), что подтверждается, например, усиленной пролиферацией Т-клеток, или секрецией IFN-

гамма, или продукцией TNF-альфа, или (ii) в анализе Т-клеток: CHO-OKT3-ILT4 (например, как описано в примере 5).

[00213] Вариант осуществления настоящего изобретения 3: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab усиливает активацию Т-клеток в алло-MLR анализе моноцитов: Т-клеток.

[00214] Вариант осуществления настоящего изобретения 4: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab усиливает секрецию IFN-гамма из PBMC после стимуляции антигеном в анализе с лизатом цитомегаловируса (CMV).

[00215] Вариант осуществления настоящего изобретения 5: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4, где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156, и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкую цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где антитело усиливает секрецию TNF-альфа макрофагами, например, дифференцированными макрофагами.

[00216] Вариант осуществления настоящего изобретения 6: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где антитело увеличивает экспрессию CD83 и/или CD86 на моноцитарных дендритных клетках (MoDC).

[00217] Вариант осуществления настоящего изобретения 7: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4, где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156, и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где антитело ингибирует связывание hILT4 с Т-клеткой и/или с партнером по связыванию, например, HLA-A и/или HLA-B.

[00218] Вариант осуществления настоящего изобретения 8: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab (a) связывается с Ig-подобным доменом 1 hILT4 и/или областью hILT4, содержащей ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121) и/или ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122), как определено с помощью HDX; и/или (b) взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Lys43, Ile49, Thr50 и Arg51 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом .

[00219] Вариант осуществления настоящего изобретения 9: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab ингибирует связывание антитела (или конкурирует с ним), содержащего HC, содержащего SEQ ID NO: 12 или 13, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, и/или ингибирует связывание антитела, содержащего VH и VL из 21D9.IgG1.1f и/или 21D9.e.IgG1.3, с hILT4.

[00220] Вариант осуществления настоящего изобретения 10: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие

SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab связывается с hILT4 с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее.

[00221] Вариант осуществления настоящего изобретения 11: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab связывается с ILT4 яванского макака с K_D 10^{-7} M или 10^{-8} M или менее и/или способствует экспрессии CD80, CD83 и/или CD86 на моноцитарных дендритных клетках яванского макака.

[00222] Вариант осуществления настоящего изобретения 12: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab не связывается в значительной степени с человеческими белками LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA6, ILT2, ILT3, ILT5 или LIR8.

[00223] Вариант осуществления настоящего изобретения 13: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab способствует провоспалительной поляризации макрофагов в отношении макрофагов M1.

[00224] Вариант осуществления настоящего изобретения 14: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь

содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab не индуцирует (или не запускает) активацию базофилов.

[00225] Вариант осуществления настоящего изобретения 15: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где композиция, содержащая Ab, содержит менее 5% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 25 °C и/или менее 10% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 40 °C.

[00226] Вариант осуществления настоящего изобретения 16: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, где Ab содержит константную область тяжелой цепи IgG, например, IgG1 (например, SEQ ID NO: 98 или 102), IgG1.1f (SEQ ID NO: 103), IgG1.3 (SEQ ID NO: 100), IgGP238K (SEQ ID NO: 104), IgG4 или IgG4.S228P (SEQ ID NO: 179).

[00227] Вариант осуществления настоящего изобретения 17: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, включающую SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, где, необязательно, тяжелая цепь содержит C-концевой лизин лизин.

[00228] Вариант осуществления настоящего изобретения 18: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит две тяжелые цепи, причем каждая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 13, и две легкие цепи, причем каждая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 11, где, необязательно, одна или обе тяжелые цепи содержат C-концевой лизин.

[00229] Вариант осуществления настоящего изобретения 19: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, где, необязательно, тяжелая

цепь содержит С-концевой лизин и где Ab содержит по меньшей мере одну дисульфидную связь, связывающую тяжелые цепи.

[00230] Вариант осуществления настоящего изобретения 20: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 176, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00231] Вариант осуществления настоящего изобретения 21: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 177, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00232] Вариант осуществления настоящего изобретения 22: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, включающую SEQ ID NO: 178 и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 11, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00233] Вариант осуществления настоящего изобретения 23: выделенная нуклеиновая кислота или набор нуклеиновых кислот, кодирующих антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-22.

[00234] Вариант осуществления настоящего изобретения 24: Клетка-хозяин для получения любого из антител по вариантам осуществления 1-22, например, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот из варианта осуществления настоящего изобретения 23.

[00235] Вариант осуществления настоящего изобретения 25: Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-22, или антитела, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно; (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 13, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 11.

[00236] Вариант осуществления настоящего изобретения 26: Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы:

(A) (1) антитела по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-19 или (2) антитела, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно; (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 13, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 11, и

(B) антагониста PD-1 или PD-L1, такого как антагонистическое антитело, связывающееся с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, торипалимаб, синтилимаб, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

[00237] Вариант осуществления настоящего изобретения 27: Композиция, содержащая:

(A) (1) антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-19 или (2) антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 155, 156 и 157, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 158, 159 и 160, соответственно; (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 80, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 70, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 13, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 11 и

(B) антагонист PD-1 или PD-L1, такой как антагонистическое антитело, связывающееся с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, торипалимаб, синтилимаб, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

[00238] <u>Варианты осуществления, относящиеся к антителу 21D5.a:</u>

[00239] Вариант осуществления настоящего изобретения 1: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86.

[00240] Вариант осуществления настоящего изобретения 2: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где антитело стимулирует активацию Т-клеток (или потенцирует ответ Т-клеток), например, (i) в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), что подтверждается, например, усиленной пролиферацией Т-клеток или секрецией IFN-гамма, или продукцией TNF-альфа, или (ii) в анализе Т-клетка: CHO-OKT3-ILT4 (например, как описано в примере 5).

[00241] Вариант осуществления настоящего изобретения 3: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab усиливает активацию в анализе алло-MLR моноцит: Т-клетка.

[00242] Вариант осуществления настоящего изобретения 4: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab усиливает секрецию IFN-гамма из PBMC после стимуляции антигеном в анализе с лизатом CMV.

[00243] Вариант осуществления настоящего изобретения 5: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где антитело усиливает секрецию TNF-альфа макрофагами, например, дифференцированными макрофагами.

[00244] Вариант осуществления настоящего изобретения 6: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где антитело увеличивает экспрессию CD83 и/или CD86 на моноцитарных дендритных клетках (Mo-DC).

[00245] Вариант осуществления настоящего изобретения 7: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где антитело ингибирует связывание hILT4 с Т-клеткой и/или с партнером по связыванию, например, HLA-A и/или HLA-B.

[00246] Вариант осуществления настоящего изобретения 8: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab (a) связывается с Ig- подобным доменом 2 hILT4 и/или областью hILT4, содержащей: ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), как определено с помощью HDX; и/или (b) взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Gly117, Val119, Try120, Leu134, Lys136, Gln149, Pro150, Ile159, Ser161, Val162, Gly163, Pro164, Pro167, His173, Try178, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом .

[00247] Вариант осуществления настоящего изобретения 9: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь

содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab ингибирует связывание антитела (или конкурирует с ним), содержащего HC, содержащую SEQ ID NO: 1, 5 или 17, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 1, 4 или 16, соответственно, и/или ингибирует связывание антитела, содержащего VH и VL 21D5 или 21D5.a, с hILT4.

[00248] Вариант осуществления настоящего изобретения 10: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab связывается с hILT4 с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее.

[00249] Вариант осуществления настоящего изобретения 11: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab связывается с ILT4 яванского макака с KD 10^{-7} M или 10^{-8} M или менее и/или способствует экспрессии CD80, CD83 и/или CD86 на моноцитарных дендритных клетках яванского макака.

[00250] Вариант осуществления настоящего изобретения 12: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab не связывается в значительной степени с человеческими белками LILRA1, LILRA2, LILRA4, LILRA5, LILRA6, ILT2, ILT3, ILT5 или LIR8.

[00251] Вариант осуществления настоящего изобретения 13: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь

содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab способствует провоспалительной поляризации макрофагов в отношении макрофагов M1.

[00252] Вариант осуществления настоящего изобретения 14: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab не индуцирует (или не запускает) активацию базофилов.

[00253] Вариант осуществления настоящего изобретения 15: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где композиция, содержащая Ab, содержит менее 5% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 25 °C и/или менее 10% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 40 °C.

[00254] Вариант осуществления настоящего изобретения 16: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, где Ab содержит константную область тяжелой цепи IgG, например, IgG1 (например, SEQ ID NO: 98 или 102), IgG1.1f (SEQ ID NO: 103), IgG1.3 (SEQ ID NO: 100), IgGP238K (SEQ ID NO: 104), IgG4 или IgG4.S228P (SEQ ID NO: 179).

[00255] Вариант осуществления настоящего изобретения 17: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, включающую SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16, где, необязательно тяжелая цепь содержит C-концевой лизин.

[00256] Вариант осуществления настоящего изобретения 18: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит две тяжелые цепи, причем каждая тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 17, и две легкие цепи, причем каждая легкая цепь содержит SEQ ID NO: 16, где, необязательно, одна или обе тяжелые цепи содержат С-концевой лизин.

[00257] Вариант осуществления настоящего изобретения 19: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин, и где Ab содержит по меньшей мере одну дисульфидную связь, связывающую тяжелые цепи.

[00258] Вариант осуществления настоящего изобретения 20: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 15, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 14, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00259] Вариант осуществления настоящего изобретения 21: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 16, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00260] Вариант осуществления настоящего изобретения 22: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 15 или 17, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 14 или 16, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00261] Вариант осуществления настоящего изобретения 23: Выделенная нуклеиновая кислота или набор нуклеиновых кислот, кодирующих антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-22.

[00262] Вариант осуществления настоящего изобретения 24: Клетка-хозяин для получения любого из антител по вариантам осуществления 1-22, например, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот по варианту осуществления настоящего изобретения 23.

[00263] Вариант осуществления настоящего изобретения 25: Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и

CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 17, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 16.

[00264] Вариант осуществления настоящего изобретения 26: Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы (A) антитела, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 17 и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 16, и (B) антагониста PD-1 или PD-L1, такого как антагонистическое антитело, связывающееся с человеческим PD-1 или человеческим PD-L1, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, торипалимаб, синтилимаб, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

[00265] Вариант осуществления настоящего изобретения 27: Композиция, содержащая (A) антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3 содержащие SEQ ID NO: 161, 162 и 163, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 164, 165 и 166, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 87, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 86, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 17 и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 16, и (B) антагонист PD-1 или PD-L1, такой как антагонистическое антитело, связывающееся с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, торипалимаб, синтилимаб, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

[00266] <u>Варианты осуществления, относящиеся к антителам 10F10, 10F10.1, 10F10.3 и 10F10.4:</u>

[00267] Вариант осуществления настоящего изобретения 1: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь

содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114.

[00268] Вариант осуществления настоящего изобретения 2: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где антитело стимулирует активацию Т-клеток (или потенцирует ответ Т-клеток), например, (i) в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), как подтверждается, например, усиленной пролиферацией Т-клеток или секрецией IFN-гамма, или продукцией TNF-альфа, или (ii) в анализе Т-клетка: CHO-OKT3-ILT4 (например, как описано в примере 5).

[00269] Вариант осуществления настоящего изобретения 3: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab усиливает активацию Т-клеток в анализе алло-MLR моноцит: Т-клетка.

[00270] Вариант осуществления настоящего изобретения 4: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab усиливает секрецию IFN-гамма из PBMC после стимуляции антигеном в анализе с лизатом CMV.

[00271] Вариант осуществления настоящего изобретения 5: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь

содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab ингибирует связывание hILT4 с Т-клеткой и/или с партнером по связыванию, например, HLA-A и/или HLA-B.

[00272] Вариант осуществления настоящего изобретения 6: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где антитело усиливает секрецию TNF-альфа макрофагами, например, дифференцированными макрофагами.

[00273] Вариант осуществления настоящего изобретения 7: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где антитело увеличивает экспрессию CD83 и/или CD86 на моноцитарных дендритных клетках (MoDC).

[00274] Вариант осуществления настоящего изобретения 8: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab (i) связывается с Ig-подобным доменом 2 hILT4, близким к Ig-подобному домену 1, и/или (ii) взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Glu42, Lys43, Gly76, Cys77, Leu88, Pro91, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом .

[00275] Вариант осуществления настоящего изобретения 9: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь

содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab ингибирует связывание антитела (или конкурирует с ним), содержащего HC, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116 соответственно, и/или ингибирует связывание антитела, содержащего VH и VL из 10F10, 10F10.1, 10F10.3 и/или 10F10.4, с hILT4.

[00276] Вариант осуществления настоящего изобретения 10: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab связывается с hILT4 с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее.

[00277] Вариант осуществления настоящего изобретения 11: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab связывается с ILT4 яванского макака с K_D 10^{-7} M или 10^{-8} M или менее, и/или способствует экспрессии CD80, CD83 и/или CD86 на моноцитарных дендритных клетках яванского макака.

[00278] Вариант осуществления настоящего изобретения 12: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab способствует провоспалительной поляризации макрофагов в отношении макрофагов M1.

[00279] Вариант осуществления настоящего изобретения 13: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и

CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab не индуцирует (или не запускает) активацию базофилов.

[00280] Вариант осуществления настоящего изобретения 14: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где композиция, содержащая Ab, содержит менее 5% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 25 °C и/или менее 10% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 40 °C.

[00281] Вариант осуществления настоящего изобретения 15: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab не связывается в значительной степени с человеческими белками LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5, LILRA6, ILT2, ILT3, ILT5 или LIR8.

[00282] Вариант осуществления настоящего изобретения 16: Выделенное антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, где Ab включает константную область тяжелой цепи IgG, например, IgG1 (например, SEQ ID NO: 98 или 102), IgG1.1f (SEQ ID NO: 103), IgG1.3 (SEQ ID NO: 100), IgGP238K (SEQ ID NO: 104), IgG4 или IgG4.S228P (SEQ ID NO: 179).

[00283] Вариант осуществления настоящего изобретения 17: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, включающую

SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00284] Вариант осуществления настоящего изобретения 18: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116, где, необязательно, одна или обе тяжелые цепи содержат С-концевой лизин.

[00285] Вариант 19: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин, и Ab содержит по меньшей мере одну дисульфидную связь, связывающую тяжелые цепи.

[00286] Вариант осуществления настоящего изобретения 20: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 18, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00287] Вариант осуществления настоящего изобретения 21: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 20, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00288] Вариант осуществления настоящего изобретения 22: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 21, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00289] Вариант осуществления настоящего изобретения 23: Выделенное антитело, которое связывается с hILT4, где Ab содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 116, где, необязательно, тяжелая цепь содержит С-концевой лизин.

[00290] Вариант осуществления настоящего изобретения 24: Выделенная нуклеиновая кислота или набор нуклеиновых кислот, кодирующих антитело по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения 1-23.

[00291] Вариант осуществления настоящего изобретения 25: Клетка-хозяин для получения любого из антител по вариантам осуществления настоящего изобретения 1-23, например, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту или набор нуклеиновых кислот по варианта осуществления настоящего изобретения 24.

[00292] Вариант осуществления настоящего изобретения 26: Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно. и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 19, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116.

[00293] Вариант осуществления настоящего изобретения 27: Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172 соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 19, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116, и (B) антагониста PD-1 или PD-L1, такого как антагонистическое антитело, связывающееся с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, торипалимаб, синтилимаб, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

[00294] Вариант осуществления настоящего изобретения 28: Композиция, содержащая (A) антитело, которое связывается с человеческим ILT4 (hILT4), где Ab содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где (i) тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 167, 168 и 169, соответственно, и легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3, содержащие SEQ ID NO: 170, 171 и 172, соответственно, и/или (ii) тяжелая цепь содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 91, и легкая цепь содержит VL, содержащую SEQ ID NO: 90, 94, 96 или 114, и/или (iii) тяжелая цепь содержит SEQ ID NO: 19, и легкая цепь содержит SEQ ID NO: 18, 20, 21 или 116, и (B) антагонист PD-1 или PD-L1, такой как антагонистическое антитело, связывающееся с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, торипалимаб, синтилимаб, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

Нуклеиновые кислоты и клетки-хозяева

[00295] Настоящее изобретение также обеспечивает нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело или его тяжелую или легкую цепь или его часть. Примеры нуклеиновых кислот представлены в таблице последовательностей. Любая нуклеиновая кислота, которая составляет по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% нуклеиновой кислоты в таблице последовательностей, охватывается настоящим изобретением. Композиции, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело, представленные в настоящем документе, также охватываются настоящим изобретением, как и клетки, содержащие их, и способы получения антител, включающие культивирование клетки, трансформированной нуклеиновой кислотой, кодирующей антитело против ILT4, и выделение антитела из среды или клетки.

Способы лечения с использованием Ab, связывающих ILT4, и относящихся к ним фармацевтических композиций

[00296] Описанные в данном документе антитела можно использовать, например, для лечения ракового заболевания. В некоторых вариантах осуществления обеспечены способы лечения ракового заболевания, включающие введение пациенту эффективного количества описанного в данном документе антитела. В некоторых вариантах осуществления Ab могут запускать или усиливать иммунный ответ у пациента, такой как антиген-специфический иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления Ab могут стимулировать активность Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления Ab могут ингибировать рост по меньшей мере одной опухоли у пациента.

[00297] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения субъекта, имеющего раковое заболевание, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела против ILT4, описанного в данном документе, таким образом, что субъект подвергается лечению. Антитело против ILT4 может быть использовано отдельно. В качестве альтернативы, антитело против ILT4 может быть использовано в сочетании с другим средством, как описано дополнительно ниже.

[00298] Злокачественные заболевания могут представлять собой солидные опухоли или злокачественные новообразования крови (жидкие опухоли).

[00299] Неограничивающие примеры раковых заболеваний для лечения включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), неплоскоклеточный NSCLC, глиому, рак желудочно-кишечного тракта, рак почек (например, светлоклеточная карцинома), рак яичников, рак печени, колоректальный рак, рак эндометрия, рак почки

(например, почечно-клеточная карцинома (ПКР)), рак простаты (например, гормонорезистентная аденокарцинома простаты), рак щитовидной железы, нейробластому, рак поджелудочной железы, глиобластому (мультиформная глиобластома), рак шейки матки, рак желудка, рак мочевого пузыря, гепатому, рак груди, рак толстой кишки и рак головы и шеи (или карцинома), рак желудка, опухоль зародышевых клеток, детскую саркому, синоназальную опухоль, меланому (например, метастатическую злокачественную меланому, такая как кожная или внутриглазная злокачественная меланома), рак костей, рак кожи, рак матки, рак анальной области, рак яичек, рак маточных труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, солидные опухоли у детей, рак мочеточника, рак почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, рак головного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, экологические раковые образования, в том числе вызванные асбестом, связанные с вирусами раковые заболевания или раковые образования вирусного происхождения (например, вирус папилломы человека (HPV-родственные или исходные опухоли)), а также гематологические злокачественные новообразования, происходящие от одной из двух основных линий клеток крови, то есть линии миелоидных клеток (которые продуцируют гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки) или линии лимфоидных клеток (которая продуцирует B, T, NK и плазматические клетки), такие как все типы лейкозов, лимфом и миелом, например острые, хронические, лимфоцитарные и/или миелогенные лейкозы, такие как острый лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), недифференцированный ОМЛ (МО), миелобластный лейкоз (M1), миелобластный лейкоз (M2; с созреванием клеток), промиелоцитарный лейкоз (вариант M3 или M3 [M3V]), миеломоноцитарный лейкоз (вариант M4 или M4 с эозинофилией [M4E]), моноцитарный лейкоз (M5), эритролейкоз (M6), мегакариобластический лейкоз (M7), изолированная гранулоцитарная саркома и хлорома; лимфомы, такие как лимфома Ходжкина (HL), неходжкинская лимфома (NHL), B-клеточные гематологические злокачественные новообразования, например, B-клеточные лимфомы, T-клеточные лимфомы, лимфоплазмоцитоидная лимфома, моноцитоидная B-клеточная лимфома, лимфома, связанная со слизистой оболочкой

лимфоидной ткани (MALT), анапластическая (например, Ki 1+) крупноклеточная лимфома, Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых, лимфома из мантийных клеток, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиоцентрическая лимфома, кишечная Т-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, предшественница Т-лимфобластной лимфомы, Т-лимфобластная; и лимфома/лейкемия (T-Lbly/T-ALL), периферическая Т-клеточная лимфома, лимфобластная лимфома, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, истинная гистиоцитарная лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная выпотная лимфома, В-клеточная лимфома, лимфобластная лимфома (LBL), гемопоэтические опухоли лимфоидного происхождения, острый лимфобластный лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, диффузная гистиоцитарная лимфома (DHL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, кожная Т-клеточная лимфома (CTLC) (также называемая грибовидным микозом или синдромом Сезари) и лимфоплазмацитоидная лимфома (LPL) с макроглобулинемией Вальденстрема; миеломы, такие как миелома IgG, миелома легкой цепи, несекреторная миелома, тлеющая миелома (также называемая индолентной миеломой), одиночная плазмоцитома и множественные миеломы, хронический лимфолейкоз (CLL), волосисто-клеточная лимфома; кроветворные опухоли миелоидного происхождения, опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиоскаркому; семинома, тератокарцинома, опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, шванномы; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому, рабдомиоскарому и остеосаркому; и другие опухоли, в том числе меланома, пигментная ксеродермия, кератоакантома, семинома, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарцинома, гемопоэтические опухоли лимфоидной линии, например, Т-клеточные и В-клеточные опухоли, включая, помимо прочего, Т-клеточные нарушения, такие как Т-пролимфоцитарный лейкоз (T-PLL), включая мелкоклеточный и церебриформный тип клеток; лейкоз крупных гранулярных лимфоцитов (LGL) Т-клеточного типа; a/d Т-НХЛ гепатоспленочная лимфома; периферическая/посттимическая Т-клеточная лимфома (плеоморфные и иммунобластные подтипы); ангиоцентрическая (назальная) Т-клеточная лимфома; рак головы или шеи, рак почек, рак прямой кишки, рак щитовидной железы; острая миелоидная лимфома, а также любые комбинации указанных видов злокачественных заболеваний. Описанные в данном документе способы также можно использовать для

лечения метастатических злокачественных опухолей, неоперабельных, резистентных злокачественных опухолей (например, злокачественных опухолей, резистентных к предыдущей иммунотерапии, например, блокирующим антителом против CTLA-4 или PD-1) и/или рецидивирующих злокачественных опухолей.

[00300] В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем документе, вводят пациентам, страдающим раком, который проявил неадекватный ответ или прогрессировал в ответ на предшествующее лечение, например, предшествующее лечение иммуноонкологическим или иммунотерапевтическим препаратом. В некоторых вариантах осуществления рак является рефрактерным или резистентным к предшествующему лечению, либо по своей природе рефрактерным или резистентным (например, рефрактерным к антагонисту сигнального пути PD-1), либо резистентное или рефрактерное состояние приобретается. Например, описанное в данном документе антитело можно вводить субъектам, которые не реагируют или недостаточно реагируют на первую терапию или у которых наблюдается прогрессирование заболевания после лечения, например, лечения антагонистом сигнального пути анти-PD-1, либо отдельно, либо в сочетании с другой терапией (например, терапией антагонистами сигнального пути анти-PD-1). В других вариантах осуществления описанное в данном документе антитело вводят пациентам, которые ранее не получали (т.е. не лечились) иммуноонкологическое средство, например, антагонист сигнального пути PD-1.

Комбинирование с иммуностимулирующими средствами

[00301] В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в данном документе, например, антитело против ILT4, описанное в данном документе, вводят в сочетании по меньшей мере с одним иммуностимулирующим средством. Например, терапевтические препараты можно вводить вместе или вводить приблизительно в одно и то же время. В некоторых вариантах осуществления антитело и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят последовательно. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело вводят последовательно до или после по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства, так что два терапевтических средства вводятся через 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 дня, 5 дней, 7 дней или две недели.

[00302] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере пять доз или по меньшей мере десять доз антитела вводят перед введением по меньшей мере одного

иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере пять доз или по меньшей мере десять доз по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства вводят перед введением антитела. В некоторых вариантах осуществления последнюю дозу иммуностимулирующего средства вводят по меньшей мере за один, два, три, пять или десять дней, или за одну, две, три, пять, двенадцать или двадцать четыре недели до первой дозы антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения последнюю дозу антитела вводят по меньшей мере за один, два, три, пять или десять дней, или за одну, две, три, пять, двенадцать или двадцать четыре недели до первой дозы по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления субъект получал или получает терапию с использованием по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства, и ILT4-антитело добавлено к схеме лечения

[00303] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист ингибитора активации иммунных клеток, таких как Т-клетки, тогда как в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство содержит агонист стимулятора активации иммунной клетки, такой как Т-клетка. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист CTLA4, LAG-3, PD-1, PD-L1, галектин 1, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF, KIR, рецептор аденозина A2A, PI3Kdelta или IDO. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFNα, STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с другим членом семейства мембраносвязанных белков B7, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4 и B7-H6. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с членом семейства рецепторов TNF, или костимулирующую или коингибирующую молекулу, связывающуюся с членом семейства рецепторов TNF, такую как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB),

TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGL/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNFβ, TNFR2, TNFα, 1β2, FAS FASL, RELT, DR6, TROY или NGFβ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое антагонизирует или ингибирует цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток, такое как IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFNα. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист хемокина, такой как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антитело. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство может включать вакцину, такую как вакцина, нацеленная на мезотелин, или аттенуированная противораковая вакцина против листерий, такая как CRS-207.

[00304] Например, описанное в данном документе антитело против ILT4 можно вводить с одним или несколькими из следующих средств:

[00305] (1) Антагонист (ингибитор или блокирующее средство) белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2 и LAG-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-3 и ТИМ-4; и/или (2) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00306] Примеры средств, которые могут быть объединены с антителами против ILT4, описанными в данном документе для лечения рака, включают: YERVOY® (ипилимумаб) или Тремелимумаб (против CTLA-4), галиксимаб (против B7.1), BMS-936558 (против PD-1), МК-3475 (против PD-1), атезолизумаб (TECENTRIQ®), авелумаб, дурвалумаб, AMP224 (против B7DC), BMS-936559 (против B7-H1), MPDL3280A (против B7-H1), MEDI-570 (против ICOS), AMG557 (против B7H2), MGA271 (против B7H3), IMP321 (против LAG-3), BMS-663513 (против CD137), PF-05082566 (против CD137), CDX-1127 (против CD27), анти-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (против OX40L), атацицепт (против TACI), CP-870893 (против CD40), Лукатумумаб

(против CD40), дацетузумаб (против CD40), Муромонаб-CD3 (против CD3); антитела против GITR MK4166, TRX518, Medi1873, INBRX-110, LK2-145, GWN-323, GITRL-Fc или любую их комбинацию.

[00307] Другие молекулы, которые можно комбинировать с антителами против ILT4 для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонисты действующих рецепторов на NK-клетки, например, антагонисты KIR (например, лирилумаб).

[00308] Активация Т-клеток также может регулироваться растворимыми цитокинами. В некоторых вариантах осуществления антитела против ILT4 можно вводить в сочетании с антагонистами цитокинов, которые предназначены для ингибирования активации Т-клеток, или агонистами цитокинов, которые стимулируют активацию Т-клеток. Например, антитела против ILT4 можно использовать в сочетании с (i) антагонистами (или ингибиторами, или блокирующими средствами) белков семейства IgSF, или семейства B7, или семейства TNF, которые ингибируют активацию Т-клеток, или антагонистами цитокинов, которые ингибируют активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF; «иммуносупрессивные цитокины») и/или (ii) агонистами стимулирующих рецепторов семейства IgSF, семейства B7 или семейства TNF или цитокинов, которые стимулируют активацию Т-клеток.

[00309] Еще другие средства для комбинированной терапии включают средства, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, включая, помимо прочего, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, W013/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; W013169264; WO14/036357).

[00310] Антитела против ILT4 также можно вводить с средствами, которые ингибируют передачу сигнала с помощью TGF-β.

[00311] Дополнительные средства, которые можно комбинировать с антителом против ILT4, включают средства, которые усиливают презентацию опухолевого антигена, например, вакцины из дендритных клеток, клеточные вакцины, секретирующие GM-CSF, олигонуклеотиды CpG и имиквимод, или способы лечения, которые усиливают иммуногенность опухолевых клеток (например, антрациклины).

[00312] Еще другие терапии, которые можно комбинировать с антителом против ILT4, включают терапию, которая истощает или блокирует клетки Treg, например, средство, которое специфически связывается с CD25.

[00313] Другая терапия, которую можно комбинировать с антителом против ILT4, представляет собой терапию, которая ингибирует метаболический фермент, такой как индоламиндиоксигеназа (IDO), диоксигеназа, аргиназа или синтетаза оксида азота.

[00314] Другой класс средств, которые можно использовать с антителом против ILT4, включает средства, которые ингибируют образование аденозина, например, ингибиторы CD73, или ингибируют рецептор аденозина A2A.

[00315] Другие способы лечения, которые можно комбинировать с антителом против ILT4 для лечения рака, включают способы лечения, которые обращают вспять/предотвращают анергию или истощение Т-клеток, и способы лечения, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в месте опухоли.

[00316] Другие способы лечения, которые могут быть объединены с антителом против для лечения рака, включают в себя способы лечения, которые блокируют IL-8, например, с HuMax®-IL8.

[00317] Антитело против ILT4 может быть объединено с более чем одним иммуно-онкологическим средством, и может быть, например, объединено с комбинаторным подходом, который предназначен для нацеливания на множество элементов иммунного пути, таким как одно или более из следующего: терапия, которая усиливает презентацию опухолевого антигена (например, вакцина из дендритных клеток, клеточные вакцины, секретирующие GM-CSF, олигонуклеотиды CpG, имиквимод); терапия, которая подавляет негативную иммунную регуляцию, например, путем ингибирования пути CTLA-4 и/или PD1/PD-L1/PD-L2 и/или истощения или блокирования Treg или других иммуносупрессорных клеток; терапия, которая стимулирует положительную иммунную регуляцию, например, агонистами, которые стимулируют путь CD-137, OX-40 и/или CD40 или GITR и/или стимулируют эффекторную функцию Т-клеток; терапия, которая системно увеличивает частоту противоопухолевых Т-клеток; терапия, которая истощает или ингибирует Treg, такие как Treg в опухоли, например, с использованием антагониста CD25 (например, даклизумаба) или путем истощения *ex vivo* анти-CD25 гранул; терапия, которая влияет на функцию супрессорных миелоидных клеток в опухоли; терапия, повышающая иммуногенность опухолевых клеток (например, антрациклины); перенос адоптивных Т-клеток или NK-клеток, включая генетически модифицированные клетки, например, клетки, модифицированные химерными антигенными рецепторами (CAR-T терапия); терапия, которая ингибирует метаболический фермент, такой как индоламиндиоксигеназа (IDO), диоксигеназа, аргиназа, или синтетаза оксида азота; терапия, которая обращает вспять/предотвращает анергию или истощение Т-клеток;

терапия, которая запускает активацию врожденного иммунитета и/или воспаление на участке опухоли; введение иммуностимулирующих цитокинов; или блокирование иммунорепрессивных цитокинов.

[00318] Антитела против ILT4, описанные в настоящем документе, можно использовать вместе с одним или несколькими агонистическими средствами, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующими средствами, которые ослабляют передачу сигналов через ингибирующие рецепторы, антагонистами, и одним или несколькими средствами, которые системно увеличивают частоту противоопухолевых Т-клеток, средствами, которые преодолевают различные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют взаимодействие ингибиторного рецептора (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют Treg (например, использование моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или истощение *ex vivo* с помощью анти-CD25 гранул), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предотвращают анергию или истощение Т-клеток) и средствами, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление на участках опухоли.

[00319] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 вводят субъекту вместе с ингибитором BRAF, если субъект является позитивным по мутации BRAF V600.

[00320] Подходящие антагонисты PD-1 для использования в комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, включают, без ограничения, лиганды, антитела (например, моноклональные антитела и биспецифические антитела) и поливалентные средства. В одном варианте антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, например, слитый белок Fc, такой как AMP-244. В одном из вариантов осуществления антагонист PD-1 представляет собой антитело против PD-1 или против PD-L1.

[00321] Типичным антителом против PD-1 является ниволумаб (BMS-936558) или антитело, которое включает CDR или вариабельные области одного из антител 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 и 4A11, описанных в WO 2006/121168. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой MK-3475 (ламбролизумаб), описанный в WO2012/145493; AMP-514, описанный в WO 2012/145493; или PDR001. Другие известные антитела против PD-1 и другие ингибиторы PD-1 включают антитела, описанные в WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, патентах США №№ 7,635,757 и 8,217,149 и публикации

патента США № 2009/0317368. Также можно использовать любое из антител против PD-1, раскрытых в WO2013/173223. Антитело против PD-1, которое конкурирует за связывание и/или связывается с той же антигенсвязывающей детерминантой на PD-1, что и одно из этих антител, также можно использовать в комбинированном лечении.

[00322] В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1, используемое для комбинированной терапии, представляет собой BMS-936559 (обозначаемое как 12A4 в WO 2007/005874 и патенте США № 7943743) или антитело, которое включает CDR или вариабельные области 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 и 13G4, которые описаны в публикации PCT WO 07/005874 и патенте США № 7943743. В определенном варианте осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736 (также известно как дурвалумаб и анти-B7-H1), MPDL3280A (также известно как атезолизумаб и RG7446), MSB0010718C (также известно как авелумаб; WO2013/79174) или rHigM12B7. Также можно использовать любое из антител против PD-L1, раскрытых в WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, патентах США №№ 7635757 и 8217149 и публикации США № 2009/145493. Антитела против PD-L1, которые конкурируют и/или связываются с той же антигенсвязывающей детерминантой, что и антигенсвязывающая детерминанта любого из данных антител, также можно использовать в комбинированном лечении.

[00323] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 по раскрытию может использоваться с антагонистом CTLA-4, например, с антителом против CTLA-4. В одном варианте осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой антитело, выбранное из группы: YERVOY® (ипилимумаб или антитело 10D1, описанное в публикации PCT WO 01/14424), тремелимумаб (ранее тицилимумаб, CP-675,206), моноклональное или антитело против CTLA-4, описанное в любой из следующих публикаций: WO 98/42752; WO 00/37504; патент США № 6,207,156; Hurwitz *et al.* (1998) *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 95(17): 10067-10071; Camacho *et al.* (2004) *J. Clin. Oncology* 22(145): Abstract No. 2505 (antibody CP-675206); и Mokyr *et al.* (1998) *Cancer Res.* 58:5301-5304. Также можно использовать любое из антител против CTLA-4, раскрытых в WO2013/173223.

[00324] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 по раскрытию используют в сочетании с антагонистом LAG3. Примеры антител против LAG3 включают антитела, содержащие CDR или вариабельные области антител 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 или 17E5, которые описаны в публикации патента США № US2011/0150892, WO10/19570 и WO2014/008218. В одном варианте осуществления

антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016. Другие признанные в данной области техники антитела против LAG-3, которые можно использовать, включают IMP731 и IMP-321, описанные в US 2011/007023, WO08/132601 и WO09/44273. Антитела против LAG-3, которые конкурируют и/или связываются с той же антигенсвязывающей детерминантой, что и антигенсвязывающая детерминанта любого из данных антител, также можно использовать в комбинированном лечении.

[00325] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 по настоящему описанию можно вводить в сочетании с агонистом CD137 (4-1BB), таким как агонистическое антитело CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб или PF-05082566 (W012/32433).

[00326] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 можно вводить в сочетании с агонистом OX40, таким как агонистическое антитело OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, MEDI-6383, MEDI-6469 или MOXR0916 (RG7888; WO06/029879).

[00327] В одном из вариантов осуществления антитело против ILT4 вводят в сочетании с агонистом CD40, таким как агонистическое антитело CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CD40, такой как антагонистическое антитело против CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, люкатумумаб (HCD122), дацетузумаб (SGN-40), CP-870,893 или Chi Lob 7/4.

[00328] В одном из вариантов осуществления антитело против ILT4 вводят в сочетании с агонистом CD27, таким как агонистическое антитело CD27. Подходящие антитела против CD27 включают, например, варлилумаб (CDX-1127).

[00329] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 вводят вместе с антителом против GITR, например, с антителом, имеющим последовательности CDR из 6C8, таким как, например, гуманизированное антитело, имеющее последовательности CDR из 6C8, как описано, например, в WO2006/105021; антитело, содержащее последовательности CDR из антитела против GITR, описанного в WO2011/028683; антитело, содержащее последовательности CDR из антитела против GITR, описанного в JP2008278814, антитело, содержащее последовательности CDR из антитела против GITR, описанного в WO2015/031667, WO2015/187835, WO2015/184099, WO2016/054638, WO2016/057841 или WO2016/057846 или другое антитело против GITR, описанное или упомянутое в данном документе.

[00330] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 вводят в сочетании с MGA271 (против B7H3) (WO11/109400).

[00331] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 вводят в сочетании с антагонистом KIR, таким как лирилумаб.

[00332] В некоторых вариантах осуществления антитело против ILT4 вводят в сочетании с антагонистом IDO. Подходящие антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод, NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237) или F001287.

[00333] В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против ILT4 вводят в сочетании с агонистом Toll-подобного рецептора, например, агонистом TLR2/4 (например, Bacillus Calmette-Guerin); агонистом TLR7 (например, Хилтонол или Имиквимод); агонистом TLR7/8 (например, резиквимод); или агонистом TLR9 (например, CpG7909).

[00334] В одном из вариантов осуществления ILT4 вводят в сочетании с ингибитором TGF-β, например, GC1008, LY2157299, TEW7197 или IMC-TR1.

Дополнительная комбинированная терапия

[00335] Антитела в настоящем документе также можно вводить наряду (например, до, по существу одновременно или после) с применением одного или нескольких из других способов лечения, например, хирургии, химиотерапии, лучевой терапии или введением биологического средства, например, другого терапевтического антитела. В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал или прогрессировал после терапии, выбранной из хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии или их комбинации. Например, антитело против ILT4, как описано в данном документе, можно вводить в качестве дополнительной терапии, когда существует риск наличия микрометастазов, и/или для снижения риска рецидива.

[00336] Для лечения ракового заболевания комбинации могут вводиться в сочетании с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами, такими как химиотерапевтическое средство, средство, ингибирующее рост, противораковая вакцина, такая как вакцина для генной терапии, средство против ангиогенеза и/или противоопухолевая композиция. Неограничивающие примеры химиотерапевтического средства, средства, ингибирующего рост, противораковой вакцины, средства против ангиогенеза и противоопухолевой композиции, которые

можно использовать в сочетании с антителами по настоящему изобретению, представлены в данном документе в разделе «Определения».

[00337] В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное лекарственное средство можно вводить комбинированно, например, со стероидом или нестероидным противовоспалительным лекарственным средством (NSAID). В случаях, когда желательно привести в состояние покоя аберрантно пролиферативные клетки в сочетании с лечением или до лечения антителами против ILT4, описанными в данном документе, пациенту также могут вводиться гормоны и стероиды (включая синтетические аналоги), такие как 17а-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дроматостанолон пропионолон, тестолактон, мегестрол ацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, Аминоглютетимид, Эстрамустин, медроксипрогестерон ацетат, Леупролид, Флутамид, торемифен, ZOLADEX®. При использовании способов или композиций, описанных в данном документе, при желании также можно вводить другие средства, используемые для модуляции роста или метастазирования опухоли в клинических условиях, такие как антимиметики.

[00338] Антитела, описанные в настоящем документе, также можно объединить с иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные молекулы белков, пептидов и углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины (He *et al.*, (2004) *J. Immunol.* 173: 4919-28). Неограничивающие примеры подходящих опухолевых вакцин включают в себя пептиды, полученные из антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные с целью экспрессии цитокина GM-CSF (обсуждается далее ниже).

[00339] ILT4 антитела, описанные в данном документе, можно использовать в сочетании с вакцинацией. Разработано много экспериментальных стратегий вакцинации против опухолей (*см.* Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C, 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; см. также Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita *et al.* (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition). В соответствии с одной из указанных стратегий, вакцину получают с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Показано, что такие

клеточные вакцины являются наиболее эффективными, если используются трансдуцированные опухолевые клетки, экспрессирующие GM-CSF. Показано, что GM-CSF является мощным активатором презентации антигена, используемого для противоопухолевой вакцинации (Dranoff *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 90: 3539-43).

[00340] Изучение экспрессии генов и крупномасштабных паттернов экспрессии генов в различных опухолях привело к определению так называемых опухолеспецифических антигенов (Rosenberg, SA (1999) *Immunity* 10: 281-7). Во многих случаях данные опухолеспецифические антигены представляют собой дифференцировочные антигены, экспрессируемые в опухолях и в клетке, из которой возникла опухоль, например, меланоцитарные антигены gp100, антигены MAGE и Trp-2. Что еще более важно, можно показать, что многие из данных антигенов являются мишенями для опухолеспецифических Т-клеток, обнаруженных в организме хозяина. Ингибирование ILT4 можно использовать в сочетании с рядом рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессируемых в опухоли, с целью получения иммунного ответа на данные белки. Обычно иммунная система принимает такие белки за собственные антигены и, следовательно, является толерантной к ним. Опухолевый антиген может включать белковую теломеразу, которая необходима для синтеза теломер хромосом и которая экспрессируется более чем в 85% случаев раковых опухолей человека и лишь в ограниченном количестве соматических тканей (Kim *et al.* (1994) *Science* 266).: 2011-2013). Опухолевый антиген также может быть «неоантигеном», экспрессируемым в раковых клетках вследствие соматических мутаций, которые могут приводить к изменению последовательности белка или образованию гибридных белков из двух неродственных последовательностей (например, bcr-abl в хромосоме Philadelphia), или идиотипа из В-клеточных опухолей.

[00341] Другие противоопухолевые вакцины могут включать в себя белки вирусов, участвующих в развитии человеческих раковых опухолей, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса, связанный с саркомой Капоши (KHSV). Другой вид опухолеспецифических антигенов, подходящих для применения в сочетании с блокадой PD-1, включает в себя очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные непосредственно из опухолевой ткани. Указанные белки теплового шока содержат фрагменты белков опухолевых клеток и могут обеспечивать высокоэффективную доставку к антиген-презентирующим клеткам, индуцируя

противоопухолевый иммунитет (Suot & Srivastava (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura *et al.* (1997) *Science* 278: 117-120).

[00342] Дендритные клетки (DC) представляют собой активные антиген-презентирующие клетки, которые можно использовать для инициации антиген-специфических ответов. DC можно получить *ex vivo* и нагрузить разными белковыми и пептидными антигенами, а также экстрактами опухолевых клеток (Nestle *et al.* (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC также можно трансдуцировать генетическими методами с получением клеток, экспрессирующих указанные опухолевые антигены. DC также можно гибридизовать непосредственно с опухолевыми клетками и затем использовать для иммунизации (Kugler *et al.* (2000) *Nature Medicine* 6: 332-336). Иммунизацию DC, как способ вакцинации, можно эффективно сочетать с блокадой PD-1, что позволяет индуцировать более интенсивные противоопухолевые ответы.

Лечение инфекционных заболеваний

[00343] Способы, описанные в настоящем документе, также могут использоваться для лечения пациентов, которые подверглись воздействию определенных токсинов или патогенов. Соответственно, настоящее изобретение также предусматривает способы лечения инфекционного заболевания у субъекта, включающие введение субъекту антитела, как описано в данном документе, например, антитела против ILT4, таким образом, что субъекта лечат от инфекционного заболевания. Подобно его применению к опухолям, как обсуждалось выше, опосредованное антителами ингибирование ILT4 можно использовать отдельно или в качестве адъюванта в сочетании с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых данный терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, в отношении которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатит (A, B и C), грипп, герпес, лямблии, малярия, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Ингибирование ILT4 может быть применимым против инфекций, вызываемых такими агентами, как ВИЧ, которые представляют измененные антигены в ходе инфекций.

[00344] Некоторые примеры патогенных вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить описанными в данном документе способами, включают ВИЧ, гепатит (A, B или C), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, и CMV, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус,

вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

[00345] Некоторые примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, которые можно лечить описанными в данном документе способами, включают хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмонококки, менингококки и гонококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонаду, легионеллу. бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лаймса.

[00346] Некоторые примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, которые можно лечить описанными в данном документе способами, включают Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и др.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger и др.), Genus Mucorales (mucor, Absidia, Rhizopus), *Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides Brasiliensis, Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum.*

[00347] Некоторые примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, которые могут быть излечимы с помощью способов, описанных в настоящем документе, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, Naegleriafowleri, *Acanthamoeba sp.*, *Giardia lambia*, *Cryptosporidium sp.*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis.*

[00348] Во всех вышеупомянутых способах ингибирование ILT4 можно сочетать с другими формами иммунотерапии, например, описанными в данном документе, такими как лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2) или терапия биспецифическими антителами, которая может обеспечивать усиленную презентацию опухолевых антигенов (см., например, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2: 1121-1123).

Пути введения и носители

[00349] В различных вариантах осуществления антитела можно вводить *in vivo* различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенный (iv), подкожный, пероральный, внутриартериальный, парентеральный, интраназальный, внутримышечный, внутрисердечный, внутрижелудочковый, интратрахеальный, трансбуккальный, ректальный, внутрибрюшинный, внутрикожный, местный, трансдермальный и интратекальный или иным образом путем имплантации или

ингаляции. Рассматриваемые композиции могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах; включая, без ограничения, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, клизмы, инъекции, ингаляции и аэрозоли. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело, может быть нанесена на золотые микрочастицы и доставлена внутрикожно с помощью устройства для бомбардировки частицами или «генной пушки», как описано в литературе (см., например, Tang et al, *Nature* 356: 152-154 (1992)). Подходящий состав и способ введения могут быть выбраны в соответствии с предполагаемым применением.

[00350] В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, представлены в составах с широким спектром фармацевтически приемлемых носителей (см., например, Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,* 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients,* 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Доступны различные фармацевтически приемлемые носители, которые включают носители, адъюванты и разбавители. Кроме того, также доступны различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как регуляторы pH и буферные средства, средства, регулирующие тоничность, стабилизаторы, смачивающие средства и тому подобное. Неограничивающие примерные носители включают физиологический раствор, забуференный физиологический раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации.

[00351] В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, могут быть составлены для инъекций, включая подкожное введение, путем их растворения, суспендирования или эмульгирования в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие масла, синтетические глицериды алифатической кислоты, сложные эфиры высших алифатические кислоты или пропиленгликоль; и, если желательно, с обычными добавками, такими как солюбилизаторы, изотонические средства, суспендирующие средства, эмульгирующие средства, стабилизаторы и консерванты. В различных вариантах осуществления композиции могут быть составлены для ингаляции, например, с использованием приемлемых пропеллентов под давлением, таких как дихлордифторметан, пропан, азот и т.п. В различных вариантах осуществления композиции также могут быть составлены в виде микрокапсул с замедленным высвобождением, например, с биоразлагаемыми или небиоразлагаемыми полимерами. Неограничивающий иллюстративный биоразлагаемый

состав включает полимер полимолочная кислота-гликолевая кислота. Неограничивающий примерный небиоразлагаемый состав включает сложный эфир полиглицерина и жирной кислоты. Некоторые способы изготовления таких составов описаны, например, в EP 1 125 584 A1.

[00352] Кроме того, в объем изобретения входят фармацевтические упаковки и комплекты, содержащие один или несколько контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько доз антитела или комбинацию антител. В некоторых вариантах осуществления предоставляется стандартная дозировка, при этом стандартная дозировка содержит заранее определенное количество композиции, содержащей антитело или комбинацию антител, с одним или несколькими дополнительными средствами или без них. В некоторых вариантах осуществления такая стандартная доза поставляется в одноразовом предварительно заполненном шприце для инъекции. В различных вариантах осуществления композиция, содержащаяся в стандартной дозировке, может включать физиологический раствор, сахарозу или тому подобное; буфер, такой как фосфат или тому подобное; и/или быть сформулированы в стабильном и эффективном диапазоне pH. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления композиция может быть обеспечена в виде лиофилизированного порошка, который может быть восстановлен при добавлении соответствующей жидкости, например, стерильной воды. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько веществ, которые ингибируют агрегацию белков, включая, но не ограничиваясь ими, сахарозу и аргинин. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению содержит гепарин и/или протеогликан.

[00353] Фармацевтические композиции вводят в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного показания. Терапевтически эффективное количество обычно зависит от массы субъекта, подвергаемого лечению, его или ее физического состояния или состояния здоровья, степени распространенности состояния, подлежащего лечению, или возраста субъекта, подвергаемого лечению. Обычно антитела можно вводить в количестве от около 10 мкг/кг массы тела до около 100 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве от около 50 мкг/кг массы тела до около 5 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве от около 100 мкг/кг массы тела до около 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве от около 100 мкг/кг массы тела до около 20 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела

можно вводить в количестве от около 0,5 мг/кг массы тела до около 20 мг/кг массы тела на дозу.

[00354] Композиции антител можно вводить субъектам при необходимости. Определение частоты введения может быть выполнено специалистами в данной области техники, такими как лечащий врач, на основании соображений состояния, которое лечат, возраста субъекта, которого лечат, тяжести состояния, которое лечат, общего состояния здоровья пациента, которого лечат, и тому подобного. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза антитела вводится субъекту один или несколько раз. В различных вариантах осуществления эффективная доза антитела вводится субъекту один раз в месяц, менее одного раза в месяц, например, каждые два месяца или каждые три месяца. В других вариантах осуществления эффективная доза антитела вводится более одного раза в месяц, например, каждые три недели, каждые две недели или каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза антитела вводится один раз в 1, 2, 3, 4 или 5 недель. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза антитела вводится два или три раза в неделю. Эффективная доза антитела вводится субъекту по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления эффективная доза антитела может вводиться несколько раз, в том числе в течение периодов времени продолжительностью по меньшей мере месяц, по меньшей мере шесть месяцев или по меньшей мере год.

[00355] В некоторых вариантах осуществления комбинация антитела против ILT4 и второго средства, обсуждаемого в настоящем документе, может вводиться одновременно в виде единой композиции в фармацевтически приемлемом носителе или одновременно в виде отдельных композиций с антителом против ILT4 и вторым средством в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте осуществления антитело против ILT4 в сочетании со вторым средством можно вводить последовательно. Введение двух средств может начинаться в периоды времени, например, в 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 дня, 5 дней, 7 дней или одну или несколько недель, или введение второго средства может начинаться, например, через 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов. часов, 3 дней, 5 дней, 7 дней или одну или несколько недель после введения первого средства.

ПРИМЕРЫ

[00356] Примеры, обсуждаемые ниже, предназначены исключительно для иллюстрации изобретения и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение. Примеры не предназначены для демонстрации того, что приведенные ниже эксперименты являются всеми или единственными выполненными экспериментами. Были предприняты усилия для обеспечения точности используемых чисел (например, количества, температуры и т. д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части являются массовыми частями, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура выражена в градусах Цельсия и давление равно или близко к атмосферному.

ПРИМЕР 1: Получение антител, связывающихся с человеческим ILT4

[00357] Моноклональные антитела к человеческому ILT4 (антитела к ILT4 или антитела к hILT4) получали с использованием трансгенных мышей, которые экспрессируют гены человеческих антител. Полностью человеческие моноклональные антитела к человеческому ILT4 были получены путем иммунизации 2 типов трансгенных животных человеческим иммуноглобулином. Мышей KM [M/K] иммунизировали рекомбинантным белком hILT4-mFc, который состоит из внеклеточной части hILT4 с C-концевой меткой Fc мыши. Антиген смешивали 1:1 с адъювантом Риби, и мышей иммунизировали с недельными интервалами внутрибрюшинно и подкожно. Штамм HCo42:01 [J/K] был иммунизирован рекомбинантным, меченным hILT4-his белком, который состоит из внеклеточной части hILT4 с his-меткой на C-конце. Антиген смешивали в соотношении 1:1 с адъювантом Риби, и мышей иммунизировали с недельными интервалами в подушечку лапы. Титры сыворотки у обоих типов мышей контролировали после четырех и шести инъекций. Перед умерщвлением мышей подвергали финальной антигенной стимуляции. В зависимости от пути иммунизации, собирали дренирующие лимфатические узлы и селезенку для последующих слияний.

[00358] Мышиные лимфоциты выделяли из иммунизированных мышей. Гибридомы были созданы путем слияний с мышиными миеломными клетками как партнером по слиянию с использованием электрослияния на основе электрического поля при помощи электропоратора для слияния клеток с большой камерой Cyto Pulse Hybrimmune (BTX/Harvard Apparatus). Суспензии единичных клеток лимфоцитов от иммунизированных мышей сливали с равным количеством несекретирующих клеток

миеломы мыши P3X63 Ag8.6.53 (ATCC) (номера слияния 4865 и 6951). Полученные клетки помещали на планшеты для микротитрования с плоским дном в среде E (StemCell Technologies), дополненной аминоптерином для отбора гибридом (Sigma).

[00359] Отдельные лунки подвергали скринингу на присутствие антител человеческого IgG/человеческой легкой каппа-цепи (hIgG/Hk) с использованием анализа гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) через 10-12 дней культивирования. Супернатанты гибридом из лунок, положительных в отношении hIgG/Hk, были протестированы с помощью FACS или FMAT на связывание с клетками, трансфицированными hILT4, или контрольными CHO клетками. Далее были охарактеризованы следующие антитела, которые специфически взаимодействовали с hILT4: 9C8.A6, 24E5.A7, 2H2.H3, 21D9.H11, 2E5.A11 и 9G4. Антитела 21A5 и 10F10 были выделены при более поздней иммунизации.

[00360] Антитела из гибридом секвенировали с использованием способа высокопроизводительного секвенирования NGS. Вкратце, для каждого клона гибридомы в лунке 96-луночного планшета амплификацию ПЦР областей VH и VL проводили с использованием уникальных штрих-кодов ДНК для идентификации каждой лунки. 5'-праймер ПЦР гибридизуется с лидерной областью, так что получается полная последовательность вариабельной области. Конкретная последовательность гибридомного антитела идентифицируется путем сопоставления штрих-кода и местоположения клона на планшете.

[00361] Анти-ILT4 антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21A5 и 10F10 рекомбинантно экспрессировали в контексте константной области тяжелой цепи IgG1, IgG1.1 или IgG1.3, и они также упомянуты как показано в таблице 1. Аминокислотная последовательность областей HC, LC, VH и VL и нуклеотидные последовательности, их кодирующие, представлены на фиг. 1-12 и в приведенной ниже таблице последовательностей. Расположение каждой из CDR представлено на фигурах, а также указано подчеркиванием в последовательностях вариабельной области в таблице последовательностей, и последовательности CDR включены также как отдельные SEQ ID NO в конце таблицы последовательностей.

[00362] Анализ аминокислотных последовательностей вариабельных доменов антител 21D9, 21A5, 2H2 и 10F10 показал, что определенные аминокислотные остатки каркаса не присутствуют ни в одной зародышевой линии человека. Чтобы уменьшить потенциальные проблемы с иммуногенностью при введении данных антител людям, были созданы мутанты данных антител против ILT4 с реверсией зародышевой линии.

[00363] Для антитела 21D9 были идентифицированы четыре каркасные мутации в вариабельной области тяжелой цепи относительно последовательностей зародышевой линии (V2G, G10D, A24T и V48I), которые показаны на фиг. 13. Среди различных комбинаций данных 4 реверсивных мутаций были получены четыре ревертанта-мутанта (21D9.b, 21D9.c, 21D9.d и 21D9.e) (см. фиг. 13) и протестированы на связывание с hILT4. Все 4 ревертанта-мутанта содержат N-концевую мутацию EGQ до EVQ (или G2V), которая вряд ли повлияет на связывание с ILT4. В дополнение к данной замене каждый из мутантов 21D9.b, 21D9.c и 21D9.d содержит одну из дополнительных замен, показанных на фигуре 13 (D10G; I24A; и/или I48V), и 21D9.e содержат замены всех трех (см. фиг. 13). Четыре мутанта были созданы в контексте константной области тяжелой цепи IgG1.3, которая представляет собой константную область IgG1, содержащую аминокислотные замены L234A, L235E и G237A, для снижения эффекторной функции. Мутанты обозначаются как 21D9.b.hIgG1.3 («21D9.VH-G2V/D10G8V.IgG1.3»), 21D9.c.hIgG1.3 («21D9.VH-G2V/T24A.IgG1.3»), 21D9.d.hIgG1.3 («21D9.VH-G2V/I48V») и 21D9.e.hIgG1.3 («21D9.H-G2V/D10G/T24A/I48V.IgG1.3») и содержат легкую цепь из 21D9. Никаких реверсий к зародышевой линии легкой цепи не было сделано.

[00364] Для антитела 21A5 одна каркасная мутация была идентифицирована в каждой из вариабельных областей тяжелой цепи (T70I) и легкой цепи (V3A), как показано на фиг. 14. Поскольку N-концевая реверсия в легкой цепи каппа, обозначенная как A3V, вряд ли повлияет на связывание, один мутант, содержащий реверсивные мутации как в тяжелой (I70T), так и в легкой (A3V) цепи (21A5.a с легкой цепью 21A5.1), был генерирован и протестирован в контексте IgG1.3 (21A5.a.IgG1.3, также упоминается как «21A5.VH-I70T.VK-A3V.IgG1.3»).

[00365] Для антитела 10F10 две каркасные мутации были идентифицированы в вариабельной области легкой цепи (Y36F и S63T), и они показаны на фиг. 15. В вариабельной области тяжелой цепи мутации не обнаружено. Поскольку реверсия F в Y в положении 36 представляет собой незначительное отличие, двойной мутант (10F10.3), содержащий обе реверсивные мутации легкой цепи F36Y и T63S, был генерирован и протестирован в контексте IgG1.3 (10F10.3.IgG1.3), также упоминается как «10F10.VK-F36Y/T63S.IgG1.3»). Мутант, имеющий только реверсивную мутацию F36Y, также был генерирован и протестирован в контексте IgG1.3 (10F10.1.IgG1.3, также упоминается как «10F10.VK-F36Y.IgG1.3»). Оба реверсивных мутантных Ab содержат тяжелую цепь 10F10. В таблице 1 представлены альтернативные названия рекомбинантных антител, описанных в данном документе.

Таблица 1: Альтернативные названия рекомбинантных антител против hILT4

9G4.IgG1.1	ILT4.1.IgG1.1
9C8.IgG1.1	ILT4.2.IgG1.1
2H2.IgG1.1	ILT4.3.IgG1.1
2E5.IgG1.1	ILT4.4.IgG1.1
24E5.IgG1.1	ILT4.5.IgG1.1
21D9.IgG1.1 21D9.IgG1.3	ILT4.6.IgG1.1 ILT4.6.IgG1.3
21D9.e.IgG1.3	ILT4.8.IgG1. 3
21A5.a.IgG1.3	ILT4.9.IgG1.3
10F10.IgG1.3	ILT4.10.IgG1.3
10F10.3.IgG1.3	ILT4.11.IgG1.3

Пример 2: Связывание антител против hILT4 с растворимым hILT4

[00366] Кинетики связывания исходного и мутантного с реверсией зародышевой линии антител против hILT4 (в контексте IgG1.3) измеряли при помощи поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с использованием прибора Biacore® T200. Температура анализа составляла 37 °C, и рабочий буфер представлял собой PBS pH 7,4 с добавлением 0,05% Tween-20. Все антитела против hILT4 связывали с чипом CM4 с предварительно иммобилизованным белком A/G (номер в каталоге Pierce Thermo Scientific 21186). Три разных партии 21D9 использовали в качестве контроля. В качестве аналита вводили мономерный человеческий ILT4. Соответствующие концентрации были использованы для анализа: Для 10F10.1 и 10F10.3a, анализировали 3-кратные серии разведений с максимальной концентрацией hILT4, равной 1,4 мкМ. Для 10F10 были проанализированы две независимые серии разведений hILT4: максимальная концентрация 1,4 мкМ, 5-кратные разведения, и 470 нМ, 3-кратные разведения. Для всех других антител использовали максимальную концентрацию hILT4, равную 94 нМ, и серию 5-кратных разведений. HILT4, использованный в данном эксперименте, включающий внеклеточную область hILT4, связанную с меткой His-Avi, состоит из следующей аминокислотной последовательности:

QTGTIPKPTLWAEPDSVITQGSPVTLSCQGSLEAQEYRLYREKKSASWITRIRPELVKN
GQFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWSELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSG

GRVTLQCESQVAFGGFILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPNRRWSHR CYGYDLNSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVAPGESLTLQCVSDVGYD RFVLYKEGERDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSESSAP SDPLDILITGQIRGTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAPLRL RSIHEYPKYQAEFPMSPVTSAHAGTYRCYGSLNSDPYLLSHPSEPLELVVSGPSMGSS PPPTGPISTPAGPEDQPLTPTGSDPQSGLGRHLGSPGGGSGGGSEQKLISEEDLGHHHH HHGLNDIFEAQKIEWHE (hILT4-His-Avi метка; SEQ ID NO: 119).

[00367] Результаты показаны в таблице 2 и на фигуре 16.

Таблица 2: Кинетики связывания антител против hILT4 с hILT4

Лиганд	**Образец**	**ka (1/мс)**	**kд (1/с)**	**KD (M)**	**Rmax (RU)**	**Уровень лиганда (RU)**	**наблюдаемая активность**
10F10	hILT4	устойчивое состояние		**1,8E-08**	31,2	39,4	114%
10F10	hILT4	1,6E + 06	2,3E-02	**1,4E-08**	22,3	24,7	130%
10F10	hILT4	устойчивое состояние		**1,9E-08**	20,5	24,7	120%
10F10	hILT4	1,3E + 06	2,0E-02	**1,5E-08**	30,7	39,4	112%
10F10.1	hILT4	1,5E + 06	~ 7E-02	**4,6E-08**	21,3	32,8	94%
10F10.1	hILT4	устойчивое состояние		**5,6E-08**	20	32,8	88%
10F10.3	hILT4	устойчивое состояние		**5,2E-08**	18,8	23,5	115%
10F10.3	hILT4	1,7E + 06	~ 8E-02	**4,7E-08**	20,1	23,5	123%
21A5	hILT4	1,2E + 06	1,7E-04	**1,4E-10**	27,1	31	126%
21A5.a	hILT4	1,1E + 06	1,9E-04	**1,7E-10**	27,9	41	98%
21D9.b	hILT4	3,1E + 06	1,1E-03	**3,4E-10**	24,9	39,8	90%
21D9.c	hILT4	3,0E + 06	1,2E-03	**4,2E-10**	27,4	40,7	97%
21D9.d	hILT4	3,1E + 06	1,1E-03	**3,5E-10**	26,3	45,3	84%
21D9.e	hILT4	3,1E + 06	1,2E-03	**3,9E-10**	25,4	39,3	93%

Лиганд	Образец	ka (1/мс)	kд (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Уровень лиганда (RU)	наблюдаемая активность
21D9_3610	hILT4	3,3E + 06	1,0E-03	**3,1E-10**	14,3	27,5	75%
21D9_3848	hILT4	3,2E + 06	1,0E-03	**3,2E-10**	15,8	44,1	52%
21D9_LC2_4313	hILT4	3,0E + 06	1,1E-03	**3,7E-10**	27,8	40,8	98%

[00368] Результаты показывают, что 4 реверсивных мутанта 21D9 обладают сходными кинетиками и аффинностями. 21A5 и его реверсивный мутант 21A5.a также имеют аналогичные кинетики и аффинности. Однако, два реверсивных мутанта 10F10, 10F10.1 и 10F10.3, имеют несколько более высокую скорость диссоциации, чем их родительский 10F10, что приводит к потере общей аффинности приблизительно в 3 раза. Скорости диссоциации 10F10.1 и 10F10.3 слишком высоки, чтобы их можно было определить с высокой степенью уверенности.

ПРИМЕР 3: Связывание антител против hILT4 с клетками, экспрессирующими hILT4.

[00369] В данном примере описаны характеристики связывания антител против hILT4 с клетками CHO, трансфицированными hILT4, и с человеческими моноцитами, экспрессирующими hILT4.

[00370] Клетки CHO трансфицировали hILT4 и окрашивали отдельными анти-hILT4 антителами 2H2, 10F10 («10F10 WT»), 21A5 («21A5 WT»), 21A5.a, 21D9 («21D9 WT») и 21D9e (все в контексте IgG1.3), которые титровали от концентрации 20 мкг/мл 3-кратным серийным разведением и затем подвергали анализу с PE-конъюгированным вторичным антителом против человеческого IgG. Анализ FACS для средней геометрической интенсивности флуоресценции (GMFI) использовали для определения EC_{50}.

[00371] Кривые связывания и значения EC показаны на фиг. 17 и 18A.

[00372] На фиг. 18B показаны моноциты, отобранные из периферической крови нормального здорового донора, которые были окрашены отдельными антителами против hILT4, конъюгированными с Alexa67. Антитела титровали от концентрации 20 мкг/мл 3-кратным серийным разведением, и GMFI определяли с помощью анализа FACS для расчета EC50 (показано в таблице под графиком).

ПРИМЕР 4: Селективность анти-hILT4 антител в отношении членов семейства LILRA/B

[00373] ILT4 является членом семейства родственных рецепторов, также называемого семейством LILRA и LILRB. В данном примере измеряли связывание антител против hILT4 с различными членами семейства LILRA/LILRB.

[00374] Отдельные члены семейства ILT были сверхэкспрессированы в клетках 293T. Каждый трансфектант окрашивали 20 мкг/мл антител против hILT4 с последующим добавлением 1 мкг/мл вторичного mAb против человеческого IgG. Связывание антител с каждым трансфектантом измеряли с помощью проточной цитометрии. Во втором эксперименте трансфектанты LILRA1, LILRA3 и ILT4 инкубировали с различными концентрациями 21A5 и 21A5.a.

[00375] Результаты, которые показаны на фигурах 19A и B и в таблице 3, демонстрируют, что антитела против hILT4 в основном селективно связываются с hILT4 по сравнению с другими членами семейства LILRA и LILRB. LILRA3 представляет собой единственный секретируемый белок в семействе LILRA/B. Более конкретно, 21D9 и 21D9.e не связываются в значительной степени с LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LI, LRA6, ILT2, ILT3, ILT5 и LIR8, и связываются только с LILRA5.

Таблица 3: Профиль селективности анти-ILT4 антител при 20 мкг/мл

	LILRA1	LILRA2	LILRA3	LILRA4	LILRA5	LILRA6	ILT2	ILT3	ILT4	ILT5	LIR8	Парентер
21D9					+				+++			
21D9.e					+				+++			
21A5			+++						+++			
21A5.a			++						+++			
2H2									+++			
10F10									+++			

[00376] «Парентерально» в таблице 3 относится к исходной клеточной линии, в которой экспрессировались молекулы LILRA или LILRB.

[00377] Перекрестную реактивность по отношению к другим членам семейства LILRA дополнительно тестировали следующим образом. Анализ связывания с

помощью проточной цитометрии с титрованием антител проводили для определения силы связывания 21D9, 21D9.e, 21A5 и 21A5.a с hILT4 и их соответствующими перекрестно реагирующими молекулами ILT. EC_{50} определяли с использованием формулы нелинейной регрессии из программного обеспечения GraphPad Prism®.

[00378] Результаты, которые показаны в таблице 4 и на фиг. 20, демонстрируют, что анти-ILT4 антитела 21D9, 21D9.e, 21A5 и 21A5.a проявляют слабую перекрестную реактивность по отношению к другим членам семейства LILRA: 21D9 и 21D9.e по отношению к LILRA5 и 21A5 и 21A5.a по отношению к LILRA1 и LILRA3.

Таблица 4 – Сводка данных EC_{50} для силы связывания анти-ILT4 антител с перекрестно реагирующими ILT (мкг/мл)

52,94	**21D9**	**21D9.e**	**21A5**	**21A5.a**
ILT4	0,0460	0,039	0,091	0,085
LILRA5	~29964	~312,6	Нет связывания	Нет связывания
LILRA1	Нет связывания	Нет связывания	12,53	49,82
LILRA3	Нет связывания	Нет связывания	9,18	52.94

21D9 и 21D9.e связываются с hILT4 с высокой аффинностью, но не связываются в значительной степени с hLILRA1, hLILRA2, hLILRA3, hLILRA4, hLILRA6, hILT2, hILT3, hILT5 и hLIR8, и только слабо с hLILRA5. Таким образом, 21D9 и 21D9.e гораздо более специфичны в связывании с hILT4 по сравнению с другими членами семейства hLILRA и hLIRB, чем другие антитела против ILT4, такие как клон 287219 от R&D Systems, который перекрестно реагирует с ILT5 (LILRB3) и LILRA6.

ПРИМЕР 5: Антитела против hILT4 усиливают ответы Т-клеток

[00379] Эффект анти-ILT4 антител, оказываемый на ответы Т-клеток, в частности, пролиферацию Т-клеток и секрецию Т-клетками интерферона-гамма (IFNγ), определяли следующим образом. Цитоплазматический усеченный hILT4 трансфицировали в клетки CHO, экспрессирующие на низком уровне одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела против CD3 (клетки CHO-OKT3). Трансфицированная клеточная линия была обозначена как CHO-OKT3-ILT4. Все Т-клетки, выделенные из человеческих PBMC, культивировали совместно с облученными (остановленными в росте) клетками CHO-OKT3-ILT4 в соотношении 4:1. Анти-ILT4 антитела 21D9 («21D9 WT»), 21D9.e, 21A5 («21A5 WT), 21A5.a и 10F10 («10F10 WT») титровали от концентрации 20 мкг/мл 5-

кратным серийным разведением и инкубировали 3 дня при 37 °C. Супернатант собирали для оценки уровней IFNγ с помощью анализа ELISA, и планшеты инкубировали в импульсном режиме в течение ночи с ^{3}H-тимидином с целью оценки пролиферации по включению тимидина.

[00380] Результаты, которые показаны на фиг. 21A-D, демонстрируют, что анти-ILT4 антитела 21D9, 21D9.e, 21A5, 21A5.a и 10F10 стимулируют пролиферацию Т-клеток и секрецию IFNγ в зависимости от дозы. В данном анализе не было обнаружено значительных различий в активности между данными антителами.

ПРИМЕР 6: Предварительная обработка моноцитов антителами против ILT4 во время дифференцировки приводит к получению моноцитарных дендритных клеток (MoDC), которые больше стимулируют аллогенные Т-клетки.

[00381] CD14+ моноциты выделяли из PBMC человека с помощью набора StemCell EasySep® Human Monocyte Isolation Isolation Kit, высевали в количестве 1 миллион клеток на мл, и давали дифференцироваться в моноцитарные незрелые DC (Mo-IdC) в культуральной среде RPMI, дополненной 50 нг/мл GM-CSF и 100 нг/мл IL-4 в течение шести или семи дней. Во время дифференцировки клетки инкубировали с анти-ILT4 антителом или изотипическим антителом или оставляли без обработки. После того, как клетки дифференцировались в Mo-iDC, их промывали для удаления антител против ILT4, GM-CSF и IL-4 и дополнительно активировали для получения зрелых дендритных клеток (DC (Mo-mDC) в присутствии 50 нг/мл агонистического к CD40 антитела. Зрелые DC (Mo-mDC) подготавливали для анализа аллогенной реакции культуры смешанных лейкоцитов (алло-MLR) путем их совместного культивирования с Т-клетками в соотношении 1:10 (Mo-mDC: T). Клеточный супернатант собирали в конце алло-MLR для измерения IFNγ с помощью ELISA, и пролиферацию Т-клеток оценивали по включению ^{3}H-тимидина за последние 16 часов.

[00382] Результаты отдельных анализов, которые показаны на фиг. 22, демонстрируют, что пролиферация CD4+ Т-клеток (фиг. 22 A и C) и секреция IFNγ (фиг. 22B и D) в анализе алло-MLR с MoDC усиливается, когда MoDC дифференцируются из моноцитов в присутствии антител против ILT4 21A5.a или 21D9.e. Моноциты от двух разных доноров использовали в отдельных анализах.

ПРИМЕР 7: Моноцитарные дендритные клетки (MoDC), дифференцированные из моноцитов, примированных антителами против ILT4, имеют повышенный уровень экспрессии костимулирующих молекул или молекул созревания.

[00383] CD14+ моноциты выделяли из PBMC человека с помощью набора StemCell EasySep® Human Monocyte Isolation Isolation Kit, высевали в количестве 1 миллион клеток на мл, и давали дифференцироваться в моноцитарные незрелые DC (Mo-IdC) в культуральной среде RPMI, дополненной 50 нг/мл GM-CSF и 100 нг/мл IL-4 в течение шести или семи дней в присутствии анти-ILT4 антител 21D9.e, 21A5.a, 21A5, 10F10, 21D9, 2H2 или изотипического антитела или оставляли без обработки. Затем MoiDC собирали для окрашивания маркеров клеточной поверхности CD86 и CD83.

[00384] Результаты, которые показаны на фиг. 23, указывают на повышенную экспрессию CD86 и CD83, костимулирующей молекулы и молекулы созревания, соответственно, на Mo-IdC, когда анти-ILT4 антитела присутствовали во время дифференцировки моноцитов в Mo-IdC. Взятые вместе с результатами примера 6, данные результаты показывают, что обработка моноцитов анти-hILT4 антителом во время дифференцировки моноцитов в MoDC способствует провоспалительному ответу MoDC, как показано по повышающей регуляции CD83 и CD86 (фигуры 23A-D), что, следовательно, запускает повышение пролиферации Т-клеток и продукции IFN-γ аллогенными Т-клетками в анализе алло-MLR (фиг. 22)., Обработка антителами против hILT4 может обеспечить усиленный противораковый иммунный ответ за счет усиления функций Т-клеток.

ПРИМЕР 8: Антитела против ILT4 усиливают секрецию TNF-α из *in vitro* дифференцированных макрофагов

[00385] Выделенные моноциты из PBMC человека дифференцировались до макрофагов в присутствии M-CSF в течение 5 дней. Макрофаги обрабатывали указанными концентрациями (рядом с их названием и обозначенными как нг/мл) анти-ILT4 антител 21D9, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 2H2 и 10F10 или изотипическим контролем в присутствии 10 нг/мл LPS (фиг. 24A) или 5 мкг/мл STING-агониста 2',3'-cGAMP (фиг. 24B). Продукцию TNF-α измеряли при помощи ELISA через 24 часа после обработки и значения EC50 в присутствии каждого антитела указаны рядом с кривыми.

[00386] Результаты, которые показаны на фиг. 24, указывают на то, что наличие анти-ILT4 антител 21D9, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 2H2 и 10F10 усиливало секрецию TNF-α дифференцированными *in vitro* макрофагами, либо LPS, либо агонистом STING. Таким образом, иммуносупрессивные макрофаги демонстрируют переход к более

провоспалительному фенотипу при блокировании ILT4, что потенциально может обеспечивать усиленный противораковый иммунный ответ. Данные результаты позволяют предполагать, что анти-ILT4 антитела способствуют провоспалительной поляризации в отношении макрофагов M1.

ПРИМЕР 9: Антитела против ILT4 стимулируют ответы CD4 Т-клеток в алло-MLR макрофаг : CD4+ Т-клетка

[00387] Моноциты, выделенные из периферических PBMC, обрабатывали M-CSF в течение 5 дней для дифференцировки в макрофаги. Макрофаги затем совместно культивировали с аллогенными CD4+ Т-клетками, выделенными из PBMC другого донора, и метили красителем CFSE. Указанные антитела в концентрации 1 мкг/мл (изотипический контроль, анти-ILT4 или анти-PDL1) были включены в совместную культуру для алло-MLR анализа. На 6-й день супернатант собирали для анализа IFNγ и пролиферации CD4+ Т-клеток и оценивали с помощью FACS на основе разбавления CFSE.

[00388] Результаты, которые показаны на фиг. 25A-B, указывают на то, что присутствие анти-ILT4 антител 21D9, 21D9.e, 21A5 или 21A5. в алло-MLR *in vitro* дифференцированных макрофагов и CD4+ Т-клеток стимулирует CD4+ пролиферацию Т-клеток (фиг. 25A) и продукцию IFNγ (фиг. 25B). Данные результаты позволяют предположить, что анти-ILT4 антитела способствуют активации Т-клеток, либо путем модулирования передачи подавляющих сигналов ILT4 в макрофагах, либо блокируя его непосредственную подавляющую активность в Т-клетках.

ПРИМЕР 10: Комбинированный эффект, оказываемый анти-ILT4 и анти-PD-L1 в алло-MLR макрофаги: CD4 Т-клетки

[00389] Моноциты, выделенные из периферических PBMC, обрабатывали M-CSF в течение 5 дней для дифференцировки в макрофаги, которые затем совместно культивировали с аллогенными CD4+ Т-клетками, выделенными из PBMC аллогенного донора. Анти-ILT4 антитело 21D9 и анти-PD-L1 антитело, добавляемые по отдельности или вместе в концентрации 10 мкг/мл (изотипический контроль, анти-ILT4, анти-PD-L1 или анти-ILT4 в сочетании с анти-PD-L1), были включены в совместную культуру для алло-MLR. На 6-й день супернатант собирали для анализа IFNγ.

[00390] Результаты, которые показаны на фиг. 26, указывают на то, что комбинация антитела 21D9 против ILT4 с антителом против PD-L1 стимулировала

усиленную продукцию IFNγ в алло-MLR макрофаг: CD4+T-клетка относительно каждого антитела в отдельности.

ПРИМЕР 11: Картирование антигенсвязывающих детерминант в Fab анти-hILT4 антител 21D9 и 2H2 с помощью HDX

[00391] HDX-MS использовали для идентификации областей hILT4, с которыми связываются анти-hILT4 антитела 21D9 и 2H2.

[00392] HDX-MS исследует конформацию и конформационную динамику белка в растворе, отслеживая скорость и степень дейтериевого обмена амидных атомов водорода основной цепи (Huang and Chen (2014) Analytical and Bioanalytical Chem. 406: 6541 и Wei et al. (2014)) Drug Discovery Today 19:95). Уровень HDX зависит от доступности для растворителя атомов водорода амида основной цепи и водородных связей белка. Увеличение массы белка после HDX можно точно измерить с помощью МС. Когда данный способ сочетается с ферментативным расщеплением, могут быть выяснены структурные особенности на уровне пептидов, что позволяет отличить пептиды, экспонированные на поверхности, от пептидов, свернутых внутри, или от пептидов, секвестированных на границе раздела белок-белковый комплекс. Обычно проводят эксперименты по мечению дейтерием и последующему гашению с последующим ферментативным расщеплением, разделением пептидов и МС-анализом.

[00393] Перед экспериментами по картированию антигенсвязывающих детерминант были проведены эксперименты без дейтерирования для создания списка общих пептидов для рекомбинантного человеческого ILT4 (15 мкМ) и белковых комплексов ILT4 с Fab из 21D9 и 2H2 (молярное соотношение 1:1). В эксперименте HDX-MS 5 мкл каждого образца (ILT4 или ILT4 с Fab) разбавляли в 55 мкл буфера D_2O (10 мМ фосфатный буфер, D_2O, pH 7,0), чтобы начать реакции мечения. Реакции проводили в течение разных периодов времени: 1 мин, 10 мин и 240 мин. К концу каждого периода реакции мечения реакцию гасили путем добавления гасящего буфера (6М мочевины, 1М TCEP, pH 2,5, 1:1, об./об.) и 50 мкл образца с погашенной реакцией вводили в систему Waters HDX-MS для анализа. Уровни поглощения дейтерия обычными пептидами отслеживали в отсутствие/в присутствии Fab из 21D9 и 2H2.

[00394] Человеческий ILT4 (hILT4) был помечен гистидином и смешан с Fab-фрагментами из 21D9 или 2H2 в соотношении 1:1 и подвергнут HDX в течение 1 минуты, 10 минут или 4 часов. Покрытие последовательности hILT4 пепсином показано на фиг. 27A. Области hILT4 (или пептидов hILT4), связанные каждым из Fab, показаны на фиг.

27B и C. В частности, эксперименты HDX-MS обеспечили 85% покрытие последовательности для человеческого ILT4.

[00395] Анализ данных HDX-MS по 21D9 и 2H2 в человеческом ILT4 показывает, что антигенсвязывающая детерминанта 21D9 состоит из одной области человеческого ILT4 (номера остатков соответствуют нативной последовательности человеческого ILT4): Область: ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122) в Ig-домене 2. (См. фиг. 27B, верхняя панель.)

[00396] Анализ данных HDX-MS показал, что антигенсвязывающая детерминанта 2H2 состоит из пяти областей человеческого ILT4, причем области 2 и 5 являются первичной антигенсвязывающей детерминантой:

Область 1: ^{127}SAQPSPVVTSGGRVTL^{142} (SEQ ID NO: 175)

Область 2: ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123)

Область 3: ^{182}SVGPVSPNRRWSHRCYGYDLNSPYVWSSPSDL^{213} (SEQ ID NO: 176).

Область 4: ^{378}QAEFPMSPVTSAHAG^{392} (SEQ ID NO: 177)

Область 5: ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124)

(См. фиг. 27B, нижняя панель.)

ПРИМЕР 12: Антитела против ILT4 блокируют связывание ILT4 с молекулами MHC класса I.

[00397] Анализ блокирования антител на основе проточной цитометрии выполняли для определения способности антител против ILT4 блокировать связывание rhILT4-Fc с клетками CHO, сверхэкспрессирующими HLA-A или HLA-B. Был получен слитый белок rhILT4-Fc, который содержал хвостовой фрагмент Fc мыши. Анти-hILT4 антитела 21D9, 2H2, 10F10 и 21A5 титровали в присутствии фиксированной при 30 мкг/мл концентрации rhILT4-Fc. Смесь антитела и rhILT4-Fc инкубировали на льду в течение 30 минут и затем добавляли к клеткам CHO, спроектированных для сверхэкспрессии HLA-A или HLA-B. Клетки CHO окрашивали в течение 30 минут на льду, промывали и затем окрашивали вторичным антителом против Ig мыши для обнаружения связанного rhILT4-Fc.

[00398] Результаты, которые показаны на фиг. 28A-D, указывают на то, что антитела 21D9, 2H2, 10F10 и 21A5, соответственно, ингибируют связывание hILT4 с HLA-A и HLA-B.

ПРИМЕР 13: 21D9e.IgG1.3 повышает секрецию Т-клетками как IFN-γ, так и TNF-α

[00399] В данном примере показано, что 21D9e.IgG1.3 повышает секрецию Т-клетками IFN-γ и TNF-α в аутологичной реакции смешанной культуры лимфоцитов (mixed lymphocyte reaction (MLR)) моноцитов и Т-клеток.

[00400] Т-клетки и моноциты выделяли из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) и совместно культивировали в соотношении 1:1 в присутствии 20 нг/мл анти-CD3-антитела (клон: OKT3, BioLegend). 21D9e.IgG1.3 и изотипический контроль (DT-1D12-g1.3f) добавляли в концентрации 10 мкг/мл. Внутриклеточное окрашивание проводили для определения частоты экспрессирования IFN-γ и TNF-α Т-клетками в каждом образце после периода инкубации 88 часов с использованием антитела к IFN-γ, конъюгированного с флуорохромом (клон № B27, BioLegend) и антитела к TNF-α (клон № MAb11, BioLegend). Образцы собирали на цитометре Cytoflex® (Beckmen Coulter) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo™ (Tree Star, Inc, Ashland, OR).

[00401] Результаты, которые показаны на фиг. 29A-D, показывают, что 21D9e.IgG1.3 усиливает секрецию как IFN-γ, так и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками в аутологичной алло-MLR при анти-CD3 стимуляции.

ПРИМЕР 14: Антитела против ILT4 повышают секрецию IFN-γ при антигенной стимуляции в анализе с лизатом CMV

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от донора, реактивного к цитомегаловирусу (CMV), высевали по 200000 клеток на лунку в присутствии 0,3 мкг/мл лизата CMV (антиген CMV 2, Microbix Cat # EL-02-01-001). Клетки обрабатывали 8-точечным 5-кратным титрованием анти-ILT4 антител 21D9.IgG1.3 и 21A5.IgG1.3, начиная с концентрации 20 мкг/мл. Ниволумаб добавляли в концентрации 1 мкг/мл в качестве положительного контроля. 21D9-Fab и DT-1D12-g1.3 добавляли в концентрации 20 мкг/мл. Супернатант от каждого образца собирали и измеряли уровень IFN-γ с помощью ELISA (набор для ELISA IFN-γ человека, BD OptEIA Cat. 555142) после 6-дневной инкубации.

Результаты, которые показаны на фиг. 30, указывают на то, что анти-ILT4 антитела 21D9.IgG1.3, 21D9-Fab и 21A5.IgG1.3 усиливают секрецию IFN-γ при стимуляции антигена в анализе с лизатом CMV.

ПРИМЕР 15: Антагонизм ILT4 усиливает активацию Т-клеток в моноцит: Т алло-MLR

[00402] Т-клетки (100000) от одного донора и аллогенные моноциты совместно культивировали при соотношении 2:1 на лунку в 96-луночном планшете с U-образным дном. Анти-ILT4 антитела 2H2.IgG1.1f, 2H2 Fab, 21D9.IgG1.1f и 21D9 Fab добавляли в 4-кратном 7-точечном титровании, начиная с концентрации 30 мкг/мл для полноразмерных антител или 80 мкг/мл для антитела Fab. Добавляли анти-KLH-g1.1f (антитело против гемоцианина) в концентрации 30 мкг/мл в качестве изотипического контроля. Культуру клеток инкубировали 6 дней. Пролиферацию клеток оценивали по включению ^{3}H-тимидина в течение последних 16 часов культивирования.

[00403] Результаты, которые показаны на фиг. 31, указывают на то, что как полноразмерные анти-ILT4 антитела 21D9.IgG1.1f и 2H2.IgG1.1f, так и их соответствующие Fab-фрагменты индуцируют пролиферацию Т-клеток.

ПРИМЕР 16: Связывание антител против ILT4 с ILT4 яванского макака

[00404] Несколько членов семейства ILT были получены с помощью ПЦР от яванских макак. Поскольку анализ последовательностей данных белков не показал четко, какой из них наиболее близок к hILT4, были выполнены профили экспрессии и функциональные анализы. Данные анализы идентифицировали клон, названный «9152», как наиболее подходящий к hILT4 в отношении профилей экспрессии и функциональных характеристик. Аминокислотная последовательность внеклеточной области 9152, включая метку His-Avi, является следующей:
QAGILPKPMLWAEPDRVITQGSPVTLRCQGNLEARGYHLYRERKSASWITLIRPELVK
KGQFPIPSITWEDAGRYRCQYYSHSWWSEHSDPLELVVTGAYRKPTLSALPSPVVAS
GGNVTLQCDSRVALDGFILCKEGEDEHSQRLNSQPRTRGSSRAVFSVGPVSPSRRWS
YRCYGYELHSRYVWSLPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVAGGDKLTLQCGSDA
GYDRFALYKEGERDFLQRPGQQLQAGLAQANFTLDPVRGSHGGQYRCYGAHNLSSE
WSAPSDPLDILISAGPHSGLRRECDPAVSVTGMDGHFLSDQGGSSSPGGGSGGGSEQK
LISEEDLGHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHE (SEQ ID NO: 118). Для связывания с hILT4 использовали внеклеточную область (ECD) из hILT4-His-Avi tag; SEQ ID NO: 119, описанную в примере 2.

[00405] Кинетику связывания антитела 21D9.e с ILT4 яванского макака и человека, используя вышеописанные конструкции ILT4, проанализировали в сравнительном анализе SPR. Антитело связывали способом присоединения аминов с сенсорным чипом

GLC в приборе Proteon XPR36 (BioRad). ILT4 человека и ILT4 9152 яванского макака введили в качестве аналитов в 5-членных, 5-кратных сериях разведений с максимальной концентрацией 1 мкМ (минимальная концентрация 1,6 нМ). Все данные были получены с двойным сопоставлением, данные были экспортированы и проанализированы с помощью программного обеспечения BIAevaluation Software 4.1.1 с использованием модели кинетического титрования, описанной Karlsson et al. (Karlsson et al. (2005) Analytical Biochem. 349: 136). Рабочий буфер состоял из 10 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl и 0,05% Tween-20. Температура при проведении анализа была 37 °C.

[00406] Результаты, которые показаны в таблице 5, демонстрируют, что 21D9.e связывало ILT4 9152 яванского макака с аффинностью, приблизительно в 11 раз слабее, чем аффинность к человеческому ILT4 (значения K_D составляют 3,5 нМ для ILT4 яванского макака и 0,33 нМ для человеческого ILT4). Аналогичный образом, исходное антитело, 21D9, связывало ILT4 9152 яванского макака с аффинностью, приблизительно в 12 раз слабее, чем аффинность к человеческому ILT4. Различие было обусловлено более быстрой константой скорости диссоциации ILT4 яванского макака (значения K_D составляют 4,0 нМ для ILT4 яванского макака и 0,32 нМ для человеческого ILT4).

Таблица 5

Лиганд	Аналит	ka (M-1 c-1)	kd (c-1)	KD (M)
21D9	cyLILR 9152	8.8E+05	3.5E-03	4.0E-09
21D9	hILT4	8.2E+05	2.6E-04	3.2E-10
21D9e	cyLILR 9152	7.3E+05	2.6E-03	3.5E-09
21D9e	hILT4	9.9E+05	3.3E-04	3.3E-10

ПРИМЕР 17: Антитела против ILT4 способствуют экспрессии костимулирующих молекул и маркеров активации на моноцитарных дендритных клетках яванского макака *in vitro.*

[00407] Данный пример показывает, что анти-ILT4 антитела 21D9.e.IgG1.3 (ILT4.8 на фиг. 32; см. таблицу 1) и 9G4. hIgG1.3 (ILT4.1 на фиг. 32; см. таблицу 1) стимулировали экспрессию CD80, CD83 и CD86 на моноцитарных дендритных клетках.

[00408] Моноциты, выделенные из PBMC яванского макака (микрогранулы CD14 приматов, не относящихся к человеку, Miltenyi), культивировали в присутствии 62,5 Ед/мл рекомбинантного человеческого GM-CSF (Peprotech) и 125 Ед/мл рекомбинантного человеческого IL-4 (Peprotech) в течение 5 дней. Анти-ILT4 антитела

добавляли к культуре в концентрации 10 мкг/мл во время создания культуры. Клетки окрашивали для определения уровня их поверхностной экспрессии CD86, CD80 и CD83 с использованием анти-CD86 (клон № IT2.2, BioLegend), анти-CD80 (клон № L307) и анти-CD83 (клон № HIB15e). Образцы собирали на цитометре Cytoflex® (Beckmen Coulter) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo™ (Tree Star, Inc, Ashland, OR).

[00409] Результаты, представленные на фиг. 32A-C, указывают на то, что анти-ILT4 антитела 21D9.e.IgG1.3 (также известные как ILT4.8.IgG1.3; «ILT4.8» на фигуре) и 9G4.IgG1.3 (также известные как ILT4.1.IgG1.3; «ILT4.1» на фигуре) способствуют экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86, а также маркера созревания дендритных клеток CD83 в моноцитарных DC, о чем свидетельствует повышающая регуляция CD80, CD83 и CD86 на дендритных клетках.

ПРИМЕР 18: Модифицированное анти-ILT4 антитело 10F10.4

[00410] Тирозин в положении F36 Y легкой цепи 10F10.1 и 10F10.3 (смотрите пример 2) расположен вблизи тяжелой цепи CDR3 при моделировании hILT4 и антител 10F10. Следовательно, замена F36 на Y может приводить к столкновению с изолейцином CDR3 тяжелой цепи, о чем свидетельствует более высокая скорость диссоциации 10F10.1 и 10F10.3 по сравнению с 10F10 (смотри пример 2). Был получен дополнительный мутант, в котором F36 легкой цепи не мутировался, и единственная мутации каркасной области легкой цепи, сделанная в 10F10, представляла собой T63S. Тяжелая цепь не подверглась мутации, как и цепь 10F10. Такое модифицированное антитело называется 10F10.4, и аминокислотная последовательность его легкой цепи представлена в таблице последовательностей как SEQ ID NO: 116.

[00411] Кинетику связывания 10F10.4 определяли при 37 °C с использованием прибора Biacore® T200. Рабочий буфер представлял собой 10 мМ HEPES pH 7,4 с добавлением 0,05% Tween-20 и 1 г/л BSA. Все анти-ILT4 антитела были захвачены на чипе CM4 с предварительно иммобилизованным антителом против Fc человека от Southern Biotech (каталожный номер 2081-01). Человеческий ILT4 (hILT4-His-Avi tag, описанный в примере 2) вводили в концентрации 1,2 мкМ (только к 10F10, 10F10.4 и одному повтору 1E5 ILT4.15), 405 нМ, 81 нМ (в двух повторах), 16 нМ, 3 нМ и 0,6 нМ. Все данные были дважды соотнесены и соответствуют модели Ленгмюра 1:1 с массопереносом с использованием оценочного программного обеспечения Biacore T200 версии 3.1.

[00412] Результаты, которые показаны в таблице 6, указывают на то, что кинетики связывания 10F10.4 очень похожи на таковые у 10F10. 21A5, 21A5a, 21D9 и 21D9.e были включены в качестве контролей. Абсолютные значения немного отличаются от значений, приведенных в таблице 2, что связано с другим реагентом захвата, используемым в данном анализе.

Таблица 6

Лиганд	**Образец**	**ka (1/мс)**	**kd (1/c)**	**KD (M)**	Rmax (RU)	Уровень лиганда (RU)	наблюдаемая активность
10F10	hILT4	1,2E + 06	2,6E-02	2,2E-08	35	50	100%
10F10.4	hILT4	1,2E + 06	2,7E-02	2,2E-08	33	41	117%
21A5	hILT4	5,2E + 05	1,2E-05	2,3E-11	81	119	98%
21A5.a	hILT4	4,9E + 05	1,7E-05	3,6E-11	76	109	100%
21D9	hILT4	1,1E + 06	5,4E-04	5,0E-10	31	65	70%
21D9.e	hILT4	1,0E + 06	5,8E-04	5,8E-10	101	154	94%

[00413] Было показано, что 10F10.4 является функционально активным при потенцировании секреции TNFα из *in vitro* дифференцированных макрофагов. Это было продемонстрировано путем инкубации 10F10.4 с макрофагами, дифференцированными из PBMC моноцитов, как описано в примере 8. 21D9.e также был включен, как и изотипический контроль. Результаты, которые показаны на фиг. 33A и B, указывают на то, что наличие анти-ILT4 антитела 10F10.4 потенцировало секрецию TNFα во время *in vitro* дифференцировки моноцитов в макрофаги посредством LPS или агониста STING.

ПРИМЕР 19: 21D9.e имеет аналогичную эффективность в контексте IgG1, IgG4 и IgG1.3

[00414] Данный пример показывает, что 21D9.e имеет похожую активность в контексте IgG1, IgG4 (S228P) и тяжелой цепи IgG1.3.

[00415] 21D9.e антитела клонировали в контексте IgG1, IgG4 (с S228P) или IgG1.3 (SEQ ID NO: 176, 178 и 13, соответственно) и использовали в анализе измерения секреции TNFα, проводимой следующим образом.

[00416] Результаты, которые показаны на фигуре 34, свидетельствуют о том, что одинаковое количество TNFα секретируется для 21D9.e.IgG1, 21D9.e.IgG4.S228P и 21D9.e.IgG1.3. Таким образом, вариабельные области 21D9.e обладают сходной функциональной эффективностью в контексте данных различных областей Fc. DT-1D12 является изотипическим контролем.

ПРИМЕР 20: 21D9e связывается с аллелями hILT4

[00417] В данном примере описаны анализы для определения того, связывается ли 21D9.e с альтернативными аллелями hILT4.

[00418] Учитывались только те аллели, которые имеют частоту более 1%. Далее рассматривались два аллеля, имеющие аминокислотные изменения в областях D1 и D2: E161D и R103H (нумерация согласно SEQ ID NO: 107, т.е. ILT4 с сигнальной последовательностью). Поскольку трехмерное моделирование показало, что оба аминокислотных остатка не находятся вблизи границы связывания с MHC класса I, не ожидалось, что аминокислотные изменения в данных остатках повлияют на связывание антитела с hILT4. Чтобы подтвердить это, был получен белок hILT4 с заменами E161D и R103H (hILT4 E161D/R103H) и протестирован на связывание с 21D9.e.IgG1.3 и 21A5.a.IgG1.3 (ILT4.9.IgG1.3; см. таблицу 1) через Octet BLI. Было обнаружено, что оба белка сходным образом связываются с hILT4 E161D/R103H и с hILT4 E161/R103.

ПРИМЕР 21: 21D9e.IgG1.3 не вызывает значительного запуска активации базофилов.

[00419] Анализ, используемый для обнаружения активации базофилов антителами против ILT4, включал следующие стадии. Анализ проводили с использованием методологии Buhlmann Laboratories A G, используемой в тесте активации базофилов Flow CAST©, как правило, следующим образом. Базофилы человека, полученные из донорской крови, были обнаружены с помощью анти-Ccr3. CD63 был использован в качестве индикатора активации базофилов. Буфер для стимуляции и антитела добавляли к цельной крови. После инкубации в кровь добавляли окрашивающие реагенты; и после инкубации антител эритроциты лизировали, а образцы центрифугировали, промывали и анализировали на BD FACS Canto II.

[00420] Основываясь на данном анализе, Ccr3+ CD63+ активированные базофилы от 8 доноров были измерены с помощью FACS после инкубации с 21D9.e.IgG1.3 (ILT4.8.IgG1.3; см. таблицу 1), 21,5Aa.IgG1.3, (ILT4.9.IgG1.3) или анти-DT в

концентрации 4,5, 45,45 или 454,55 мкг/мл в течение 180 минут. Положительные контроли включали анти-FcЄRI и fMLP (N-формилметионин-лейцил-фенилаланин). Отрицательным контролем служил DT1DT12-IgG1.3, нацеленный на нерелевантный антиген, дифтерийный токсин.

[00421] Результаты, показанные на фиг. 36, указывают на то, что 21D9.e.IgG1.3 (ILT4.8.IgG1.3) и 21.5Aa.IgG1.3 (ILT4.9.IgG1.3) не вызывают активацию базофилов в тестируемых условиях. Отсутствие активации базофилов является важным фактором безопасности.

ПРИМЕР 22: Анти-ILT4 антитело 21D9.e.IgG1.3 стабильно

[00422] В данном примере описаны 3-месячные исследования стабильности, проведенные с анти-ILT4 антителом 21D9.e.IgG1.3 (также известным как ILT4. 8.IgG1.3), данные которых указывают на то, что антитело стабильно, по меньшей мере, в течение 3 месяцев.

[00423] Образцы 21D9.e.IgG1.3 инкубировали при 25 или 40 °C в концентрации 150 мг/мл. Образцы разбавляли подвижной фазой (40 мМ NaH2PO4, 60 мМ Na2HPO4, 0,1 М Na2SO4, pH 6,8) до 1 мг/мл, и сорок микролитров анализировали с использованием системы ВЭЖХ Agilent серии 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) с использованием колонки TSKgel Super3000SW (4,6 мм ID x 30 см, 4 мкм, Tosoh Bioscience, King of Prussia, PA) с изократическим градиентом (0,1 М фосфат натрия, 0,1 М сульфат натрия, pH 6,8 при 0,2 мл/мин). УФ-обнаружение было установлено на 280 нМ.

[00424] Результаты, которые показаны на фиг. 35, указывают на то, что композиция антитела 21D9.e.IgG1.3 (ILT4.8) содержит менее 5% видов с высокой и низкой молекулярной массой после 3 месяцев инкубации при 25 °C и менее 10% видов с высокой и низкой молекулярной массой после 3 месяцев инкубации при 40 °C.

ПРИМЕР 23: Перекрестное блокирование 2H2 и 21D9 моноклональными антителами против ILT4

[00425] Клетки CHO, сверхэкспрессирующие ILT4, сначала предварительно инкубировали с серийными разведениями неконъюгированных анти-ILT4 антител 10F10.IgG1.3 и 21A5.IgG1.3 (3-кратные, 12-точечные, начиная с концентрации 40 мкг/мл). Анти-KLH-g1.1f (антитело против гемоцианина) добавляли в качестве изотипического контроля, в то время как неконъюгированные 2H2.IgG1.1f или

21D9.IgG1.1f добавляли в концентрации 40 мкг/мл в качестве положительного контроля для демонстрации блокирующей активности. После 30-минутного периода инкубации конъюгированные с PE 2H2.IgG1.1f или 21D9.IgG1.1f добавляли в количестве 1,5 мкг/мл и инкубировали с клетками еще 30 минут. После промывки образцы измеряли на цитометре FACSCanto™ (BD Bioscience, Сан-Хосе) и анализировали с помощью программного обеспечения Flowjo™ (Tree Star, Inc, Ashland, OR).

[00426] Результаты показаны на фиг. 37A (перекрестное блокирование 2H2) и фиг. 37B (перекрестное блокирование 21D9). Результаты указывают на то, что 10F10 и 21A5 перекрестно блокируют (или конкурируют с) 2H2 за связывание с hILT4 (фиг. 37A) и что 10F10, но не 21A5, перекрестно блокирует (или конкурирует с) 21D9 за связывание с hILT4 (фиг. 37B).). Таким образом, (i) 21A5 и 2H2 находятся в одной биннинг-группе (т.е. они конкурируют друг с другом за связывание с hILT4); (ii) 21D9 находится в отдельной биннинг-группе от группы 21A5/2H2; и (iii) 10F10 конкурирует как с 21D9, так и с 2H2/21A5 за связывание с hILT4.

[00427] Схема, показывающая hILT4-связывающие области антител в кристаллической структуре hILT4, показана на фиг. 37C. Ig-подобный домен 1 соответствует аминокислотным остаткам 27-110 из SEQ ID NO: 107, тогда как Ig-подобный домен 2 соответствует аминокислотным остаткам 111-229 из SEQ ID NO: 107. Данные два домена показаны в виде ленты на фиг. 37C. Результаты данных экспериментов показывают, что антитело 21D9 связывается с Ig-подобным доменом 1, антитела 2H2 и 21A5 связываются с Ig-подобным доменом 2, и антитело 10F10 связывается с областью, которая расположена в Ig-подобном домене 2, близко к Ig-подобному домену 1, и может конкурировать с антителами, которые связываются с Ig-подобным доменом 1 или Ig-подобным доменом 2. Ожидается, что антитела, отличающиеся от антител, использованных в данных экспериментах, только мутациями зародышевой линии (например, 21D9.e, 29A5.a и 10F10.3 и 10F10.4), будут связываться с той же областью, что и их родительские антитела (21D9, 29A5 и 10F10, соответственно).

Пример 24: Картирование антигенсвязывающей детерминанты с использованием химического карбенового футпринтинга

[00428] Реагенты для клонов человеческого ILT4 и клонов Fab антител против человеческого ILT4 10F10, 21D9 и 21A5 были переведены в буфер 100 мМ трис-HCl и 50 мМ NaCl при pH 7,5 в концентрации 1 мг/мл. Индивидуальные комплексы

человеческого ILT4 и каждого Fab антитела против человеческого ILT4 получали смешиванием в соотношении 1:1. В трех повторных экспериментах 5 мкг ILT4 и 10 мкг комплексов смешивали 1:1 с 20 мМ 4-[3-(трифторметил)-3H-диазирин-3-ил]бензойной кислотой в 100 мМ трис-HCl и 50 мМ NaCl при pH 7,5. Полученные смеси мгновенно замораживали в жидком азоте. Все образцы помещали на сухой лед и облучали светом (300-800 нм) из светового бокса Atlas Suntest® CPS+ в течение 20 минут, чтобы обеспечить ковалентную модификацию белка диазириновым реагентом. Облученные образцы восстанавливали, алкилировали и расщепляли химотрипсином. Анализ ЖХ-МС/МС проводили на масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos® с использованием колонки Waters BEH C18. Для разделения пептидов использовали 60-минутный линейный градиент при скорости 10 мкл/мин градиента 0-35% буфера B (A: вода с 0,1% муравьиной кислоты; B: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты). Полученный элюент смешивали с 2 мкл/мин ацетонитрила, смешанного с 0,6%-ным 3-нитробензиловым спиртом. Модифицированные пептиды были идентифицированы и количественно определены с использованием Byonic® и Byologic® от Protein Metrics. Хроматографическое разрешение и идентификации MS/MS использовали для локализации и подтверждения модифицированных аминокислот.

[00429] Диазирины представляют собой фотоактивные соединения, которые могут реагировать с любой связью C-H во всех 20 аминокислотах. Полученная ковалентная модификация может быть хроматографически отделена от других аминокислотных участков в том же пептиде. Сравнения площадей пиков в трех повторностях для немодифицированных пептидов и отдельно модифицированных пептидов использовали для определения различий в мечениях диазирином для клонов антител 10F10, 21A5 и 21A9 для идентификации антигенсвязывающей детерминанты антитела. Пептиды с более чем 50% снижениями мечения в одном или нескольких комплексах считались значимыми и использовались для локализации антигенсвязывающих детерминант антител. Значимые пептиды или в тех случаях, когда сравнение с немодифицированным пептидом не могло быть проведено из-за пропущенного сайта расщепления фермента, хроматограммы модифицированных пептидов для всех образцов сравнивали друг с другом, причем уменьшения >50% хроматограмм элюирования отдельных пептидных пиков использовали для определения дифференциально модифицированных аминокислот, которые защищены антигенсвязывающей детерминантой антитела. Спектры МС/МС дифференциально модифицированных аминокислот были подтверждены вручную с помощью МС/МС и отмечены на рентгеновской

кристаллической структуре ILT4 человека (PDB: 2DYP). (Фиг. 37D). Было обнаружено, что антигенсвязывающая детерминанта антитела для клона 21D9 имеет дифференциальное мечение в двух отдельных сайтах из 1 и 3 аминокислот в домене 1 человеческого ILT4 и отмечена красным и пурпурным (из-за перекрывающегося сайта с 10F10). Было обнаружено, что антигенсвязывающая детерминанта антитела для клона 10F10 имеет дифференциальное мечение в шести отдельных сайтах из 1-2 аминокислот в домене 1 и домене 2 человеческого ILT4 и как отмечено на фиг. 37D (из-за перекрывания сайтов как с 21A5, так и с 21D9). Было обнаружено, что антигенсвязывающая детерминанта антитела для клона 21A5 имеет дифференциальное мечение в 11 отдельных сайтах из 1-4 аминокислот в домене 2 человеческого ILT4, как также отмечено на фиг. 37D (из-за перекрывающегося сайта с обоими 10F10).

[00430] Аминокислотные остатки hILT4 Gly117, Val119, Try120, Leu134, Lys136, Gln149, Pro150, Ile159, Ser161, Val162, Gly163, Pro164, Pro167, His173, Try178, Pro183 и Tyr184 изображены шариками на фиг. 37D относительно антитела 21A5. Остатки Glu42, Lys43, Gly76, Cys77, Leu88, Pro91, Pro183 и Tyr184 изображены на фиг. 37D относительно антитела 10F10. Остатки Lys43, Ile49, Thr50 и Arg51 изображены относительно антитела 21A9.

Таблица последовательностей

[00431] Ниже приводится таблица определенных последовательностей, упомянутых в данной заявке. Ряд приведенных ниже последовательностей также представлен на фиг. 1-15, и последовательности VH и VL CDR для антител обозначены на фиг. 1-15. В представленных ниже последовательностях LC и HC компоненты последовательностей VL и VH подчеркнуты и выделены жирным шрифтом. В приведенных ниже последовательностях VL и VH последовательности CDR подчеркнуты и выделены жирным шрифтом, как также показано на фиг. 1-12, и в определенных последовательностях VH и VL изображены реверсивные мутации. (См. также фиг. 13-15 для изображения реверсивных мутаций.) В некоторых случаях реверсивные мутации затенены или выделены жирным шрифтом, подчеркнуты и затенены серым цветом.

SEQ ID NO	Название	Последовательность
1	9G4 каппа LC (она же ILT4.1-каппа)	**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAGY YCQQRSYWPWTFGQGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
2	9G4-IgG1.1f HC (она же ILT4.1-IgG1.1f)	**QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWNWIRQPPGK GLEWLGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCASSGWYYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
3	9C8 каппа LC ILT4.2-каппа	**AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKA PKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
4	9C8-IgG1.1f HC ILT4.2-IgG1.1f	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSDINWVRQATGQ GLEWMGWMNPNSGHTGYAQKFQDRVTLTRDTSISTAYMELSSL RSEDSAVYYCARGGNSIDWGFSYYGLDVWGQGTTVTVSS**ASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	2H2 каппа LC ILT4.3-каппа	**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
6	2H2-IgG1.1fHC ILT4.3-IgG1.1f	**QVQLVQSGAEVKKPGSSVEVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPILATANYAPKFQGRVTITADEFTSSAYMELSSL RSEDTAVYYCAKSSITMIRGAYLYYYDGMDVWGQGTTVTVSS**A STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
7	2E5 каппа LC ILT4.4-каппа	**EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPWTFGQGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	2E5-IgG1.1f HC ILT4.4-IgG1.1f	**QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSNYGMHWVRQAPGK GLEWVAVIWYDGSNEYYAESVKGRLTISRDNSKNTLYLQVNSL RAEDTAVYYCARDPFYGSGNYFDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
9	24E5 каппа LC ILT4.5-каппа	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKA PKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYNSYPLTFGGGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	24E5-IgG1.1 HC ILT4.5-IgG1.1f	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYVMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDQDIIAAYYFVYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
11	21D9 каппа LC ILT4.6-каппа	**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
12	21D9-IgG1.1f HC ILT4.6-IgG1.1f	**EGQLLESGGDLVQPGGSLRLSCATSGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWISVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS**ASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
13	21D9.e.IgG1.3 HC ILT4.8.IgG1.3	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS**ASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
14	21A5 каппа LC	**EIALTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSTFGGGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	21A5.IgG1.3 HC	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYLHWVRQAPGQ GLEWMGIFHPSGDITSSAQNFQGRVTMIRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARGGVLRYLDWSHAFDIWGQGTMVTVSS**ASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
16	21A5.1 каппа LC (ILT4.9.1K)	**EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSTFGGGTKVEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17	21A5.a.IgG1.3 HC	**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYLHWVRQAPGQ GLEWMGIFHPSGDITSSAQNFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL**

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	(ILT4.9.IgG1.3)	**RSEDTAVYYCARGGVLRYLDWSHAFDIWGQGTMVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	10F10 каппа LC	**AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWFQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	10F10.IgG1.3 HC ILT4.10.IgG1.3	**QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIISYDEYNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREWVGIRYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	10F10.1 каппа LC	**AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
21	10F10.3 каппа LC	**AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
22	9G4 LC DNA ILT4.1-каппа DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCGTCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGGTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCTACTGGCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
23	9G4 IgG1.1f HC DNA ILT4.1-IgG1.1f DNA	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCAT CAGTAGTTACTACTGGAACTGGATTCGGCAGCCCCCAGGGAAG GGACTGGAGTGGCTTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGTACCA AGTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCTGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCCAGCAGTGGCTGGT ACTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG CACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAG CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGG GTAAATGA
24	9C8 каппа LC DNA ILT4.2-каппа DNA	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCAT TAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGT CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
25	9C8 IgG1.1f DNA ILT4.2-IgG1.1f DNA	CAGGTGCAACTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTAAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CACCAGCTCTGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTCACA CAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGACAGAGTCACCTTGACCCG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACTCGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTGGGA ATAGCATTGACTGGGGGTTCTCCTACTACGGTCTGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGG GGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
26	2H2 каппа LC DNA ILT4.3-каппа DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTG TATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCGTACACTTTTGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGT CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
27	2H2 IgG1.1f HC DNA ILT4.3-IgG1.1f DNA	CAGGTCCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGTCCTCGGTGGAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGGGGCACCTT CAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCCATCTTGGCTACAG CAAACTACGCACCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGC GGACGAATTCACGAGCTCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAGTCTAGTA TTACTATGATTCGGGGAGCCTATCTTTACTACTACGACGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT CTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA AGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATG A
28	2E5 каппа LC DNA ILT4.4-каппа DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT TAG
29	2E5 IgG1.1f HC DNA ILT4.4-IgG1.1f DNA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCGTCTGGATTCACCTT CAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATCTGGTATGATGGAAGTAATG AATACTATGCAGAATCCGTGAAGGGCCGACTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAGTGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGATCCTT TCTATGGTTCGGGGAATTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
30	24E5 каппа LC DNA ILT4.5-каппа DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTAT TAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCC CCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGT CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACT GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
31	24E5 IgG1.1f HC DNA ILT4.5-IgG1.1f DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT TAGCAGCTATGTCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCA CATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATCAGG ATATTATAGCAGCATACTACTTTGTCTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTC TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
32	21D9 каппа LC DNA ILT4.6-каппа DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTG TATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCG GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT TAG
33	21D9 IgG1.1f HC DNA ILT4.6-IgG1.1f DNA	GAGGGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAACCTCTGGATTCACCTT TAGCAACTATGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATCTCAGTTATTAGTGTTAGTGGTGGTAGCA CATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAATAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATTATT ACTATGATTCGGGGAGTTATTATGACTCTTTCTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGG GGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
34	21D9.IgG1.3 HC DNA ILT4.6-IgG1.3 HC DNA (вариабельная область подчеркнута и выделена жирным шрифтом)	**GAGGGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAACCTCTGGATTCACCTT TAGCAACTATGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATCTCAGTTATTAGTGTTAGTGGTGGTAGCA CATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAATAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATTATT ACTATGATTCGGGGAGTTATTATGACTCTTTCTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA** GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC TGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTG A
35	21D9.b.IgG1.3 HC DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCACCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGATCTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGCTAGCACCAAG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGG GGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
36	21D9.b.IgG1.3 HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWISVISVSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYYYD SGSYYDSFFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
37	21D9.c.IgG1.3 HC DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGACCTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCGCCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGATCTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGCTAGCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGG GGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
38	21D9.c.IgG1.3 HC	EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWISVISVSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYYYD SGSYYDSFFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
39	21D9.d.IgG1.3 HC DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGACCTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCACCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGGTGTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGCTAGCACCAAG GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGG GGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
40	21D9.d.IgG1.3 HC	EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCATSGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYYYD SGSYYDSFFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG
41	21D9.e.IgG1.3 HC DNA ILT4.8.IgG1.3 HC DNA С сигнальным пептидом (последова-тельность, кодирующая сигнальный пептид, подчеркнута)	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAG CGCTCGCAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGT ACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTAGTGTTAGTGG TGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ATAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAA AGATTATTACTATGATTCGGGGAGTTATTATGACTCTTTCTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAA GCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		CTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
42	21A5 LC DNA (вариабельная область подчеркнута и выделена жирным шрифтом)	**GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGGCACACTGTCTCTGAGCC CAGGAGAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGAGCCTCCCAGTCTGT GAGCTCCTCTTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAG GCACCTAGGCTGCTGATCTACGGAGCCAGCTCCAGGGCAACCG GCATCCCTGACCGCTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGCACAGACTT CACCCTGACAATCTCTAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTG TACTATTGTCAGCAGTATGGCTCCACCTTTGGCGGCGGCACAA AGGTGGAGATCAAG** GAATTCGCCACCATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCC TGGCCGGGCGCGCCCTCGCAGAGATCGTGCTGACCCAGAGCCC AGGCACACTGTCTCTGAGCCCAGGAGAGAGGGCCACCCTGTCC TGCAGAGCCTCCCAGTCTGTGAGCTCCTCTTACCTGGCCTGGT ATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCTAGGCTGCTGATCTACGG AGCCAGCTCCAGGGCAACCGGCATCCCTGACCGCTTCAGCGGC TCCGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACAATCTCTAGGCTGG AGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTATTGTCAGCAGTATGGCTC CACCTTTGGCGGCGGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTG GCCGCCCCGTCCGTGTTTATCTTCCCTCCATCGGACGAGCAGC TCAAGTCCGGTACCGCGAGCGTGGTCTGCCTGCTGAACAATTT CTACCCGCGCGAAGCTAAAGTGCAATGGAAGGTCGATAACGCA CTTCAGTCCGGGAACAGCCAGGAATCTGTGACCGAGCAGGACT CCAAGGATTCGACCTATTCCCTGTCCTCGACTCTCACCCTGTC AAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTG ACCCATCAGGGCTTGTCCTCACCCGTGACTAAGAGCTTCAACC GGGGAGAGTGTTAGTGA
43	21A5.IgG1.3 HC DNA (вариабельная область подчеркнута и выделена жирным шрифтом)	**CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAG GAGCCTCTGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTT CACAGATTACTATCTGCACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAG GGACTGGAGTGGATGGGCATCTTCCACCCTTCTGGCGACATCA CAAGCTCCGCCCAGAACTTTCAGGGCCGGGTGACCATGACAAG AGATACCAGCACATCCACCGTGTACATGGAGCTGTCTAGCCTG AGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCAAGGGGAGGCG TGCTGAGGTATCTGGACTGGAGCCACGCCTTTGATATCTGGGG CCAGGGCACAATGGTGACCGTGTCCTCT** GCTAGCACCAAAGGACCTTCAGTGTTCCCGCTCGCGCCGTCAT CCAAGTCCACCTCCGGCGGAACCGCTGCCCTGGGATGCCTTGT GAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACTGTGTCCTGGAACTCC GGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCTGTGCTGC AATCAAGCGGCCTCTACTCATTGAGCTCCGTCGTGACCGTGCC GAGCTCCAGCCTCGGTACTCAAACCTACATCTGCAATGTCAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTCGATAAGAGAGTGGAGCCCA AGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGTCCCCCATGCCCGGCCCC CGAGGCCGAGGGGGCCCCGAGCGTCTTTCTGTTCCCGCCTAAG CCCAAGGATACCCTGATGATTTCGCGGACTCCCGAAGTGACCT GTGTCGTGGTGGACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGCAAAGACC AAGCCTCGCGAGGAACAGTACAACTCGACCTATCGGGTGGTGT CCGTGCTGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTCAACGGAAAGGA GTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCAGCGCCCATT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GAAAAGACTATCAGCAAGGCCAAGGGGCAGCCAAGGGAACCCC AAGTGTACACCCTGCCTCCGTCCCGCGAAGAAATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACGTGCTTGGTCAAGGGCTTTTACCCTTCC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCGAACGGGCAGCCGGAAAACA ACTACAAGACCACTCCACCGGTGCTCGACTCGGATGGCTCGTT CTTCCTGTATTCGAAGCTGACTGTCGACAAAAGCCGGTGGCAG CAGGGCAATGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCATGAGGCCCTCC ACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTTTCCCCGGGATG A
44	21A5.1 каппа LC DNA (ILT4.9.1K) DNA С сигнальным пептидом	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCG CCTTGGCCGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGT CAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAG GGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATT TTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCACTTTCGGCGG AGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
45	21A5.a.IgG1.3 HC DNA (ILT4.9.IgG1.3) DNA С сигнальным пептидом	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAG CGCTCGCACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGA TACACCTTCACCGACTACTATTTGCACTGGGTGCGACAGGCCC CTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATATTCCACCCTAGTGG TGATATCACAAGCTCCGCACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACC ATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAG AGGAGGCGTGCTGAGGTATCTGGACTGGAGCCATGCTTTTGAT ATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCA CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG TGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCC GAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGT
46	10F10 каппа LC DNA ILT4.10K DNA С сигнальным пептидом	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCG CCCTCGCAGCCATCCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGTC TGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCC CAGGGAATCTCTAGCGCCCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCAG GCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCTCCTCTCTGGA GAGCGGAGTGCCATCCAGGTTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACA GACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTTG CCACATACTATTGTCAGCAGTTCAACAGCTATCCCATCACCTT TGGCCAGGGCACACGGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCC CCGTCCGTGTTTATCTTCCCTCCATCGGACGAGCAGCTCAAGT CCGGTACCGCGAGCGTGGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCC GCGCGAAGCTAAAGTGCAATGGAAGGTCGATAACGCACTTCAG TCCGGGAACAGCCAGGAATCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ATTCGACCTATTCCCTGTCCTCGACTCTCACCCTGTCAAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACCCAT CAGGGCTTGTCCTCACCCGTGACTAAGAGCTTCAACCGGGGAG AGTGT
47	10F10.IgG1.3 HC DNA ILT4.10.IgG1.3 DNA С сигнальным пептидом	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCG CCCTCGCACAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGAGTGGT GCAGCCAGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGC TTCACCTTTAGCTCCTACGCAATGCACTGGGTGAGGCAGGCAC CTGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCATCATCAGCTACGACGA GTATAACAAGTACTATGCCGATTCCGTGAAGGGCAGGTTCACC ATCTCCCGCGACAACTCTAAGAATACACTGTACCTGCAGATGA ATAGCCTGAGAGCCGAGGATACAGCCGTGTACTATTGTGCCCG GGAGTGGGTGGGCATCAGATATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTG ACAGTGTCTAGCGCTAGCACCAAAGGACCTTCAGTGTTCCCGC TCGCGCCGTCATCCAAGTCCACCTCCGGCGGAACCGCTGCCCT GGGATGCCTTGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACTGTG TCCTGGAACTCCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCATACCTTCC CTGCTGTGCTGCAATCAAGCGGCCTCTACTCATTGAGCTCCGT CGTGACCGTGCCGAGCTCCAGCCTCGGTACTCAAACCTACATC TGCAATGTCAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTCGATAAGA GAGTGGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACTCACACTTGTCCCCC ATGCCCGGCCCCCGAGGCCGAGGGGGCCCCGAGCGTCTTTCTG TTCCCGCCTAAGCCCAAGGATACCCTGATGATTTCGCGGACTC CCGAAGTGACCTGTGTCGTGGTGGACGTGTCCCACGAAGATCC CGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCAC AACGCAAAGACCAAGCCTCGCGAGGAACAGTACAACTCGACCT ATCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCT CAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTG CCAGCGCCCATTGAAAAGACTATCAGCAAGGCCAAGGGGCAGC CAAGGGAACCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCGTCCCGCGAAGA AATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACGTGCTTGGTCAAGGGC TTTTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCGAACGGGC AGCCGGAAAACAACTACAAGACCACTCCACCGGTGCTCGACTC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		GGATGGCTCGTTCTTCCTGTATTCGAAGCTGACTGTCGACAAA AGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGC ATGAGGCCCTCCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCT TTCCCCGGGA
48	10F10.1 каппа LC DNA	GCCATCCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCTGCCAGCG TGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCCCAGGGAAT CTCTAGCGCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTATGATGCCTCCTCTCTGGAGAGCGGAG TGCCATCCAGGTTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACAGACTTTAC CCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTCGCCACATAC TATTGTCAGCAGTTCAACAGCTACCCCATCACCTTTGGCCAGG GCACACGGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCGTCCGT GTTTATCTTCCCTCCATCGGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACC GCGAGCGTGGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCGCGCGAAG CTAAAGTGCAATGGAAGGTCGATAACGCACTTCAGTCCGGGAA CAGCCAGGAATCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGATTCGACC TATTCCCTGTCCTCGACTCTCACCCTGTCAAAGGCCGACTACG AGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCTT GTCCTCACCCGTGACTAAGAGCTTCAACCGGGGAGAGTGT
49	10F10.3 каппа LC DNA ILT4.11K DNA С сигнальным пептидом	ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCG CCCTCGCAGCCATCCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGTC TGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCC CAGGGAATCTCTAGCGCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAG GCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATGATGCCTCCTCTCTGGA GAGCGGAGTGCCATCCAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGCACA GACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTCG CCACATACTATTGTCAGCAGTTCAACAGCTACCCCATCACCTT TGGCCAGGGCACACGGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCC CCGTCCGTGTTTATCTTCCCTCCATCGGACGAGCAGCTCAAGT CCGGTACCGCGAGCGTGGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCC GCGCGAAGCTAAAGTGCAATGGAAGGTCGATAACGCACTTCAG TCCGGGAACAGCCAGGAATCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ATTCGACCTATTCCCTGTCCTCGACTCTCACCCTGTCAAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACCCAT CAGGGCTTGTCCTCACCCGTGACTAAGAGCTTCAACCGGGGAG AGTGT
50	9G4 VL ILT4.1K VL (включая сигнальную последовательность, остатки 1-18)	APAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RA** **SQSVSSYLA**WYQQKPGQAPRLLIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAGYYC**QQRSYWPWT**FGQGTKVEIK
51	9G4.IgG1.1 VH ILT4.1.IgG1.1 VH (включая сигнальную последовательность, остатки 1-19)	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSIS**SYYWN**WIRQPPGKGLEWLG**YIYYSGSTKYNPSLKS**RV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAS**SGWYYFDY**WGQGT LVTVSS
52	9G4 VL DNA ILT4.1K	GCCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAG ATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	VL DNA	GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCGTCCAACAG GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATT TTGCAGGTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCTACTGGCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
53	9G4.IgG1.1 VH DNA ILT4.1.IgG1.1 VH DNA	ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCA GATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGG ACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTC TCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAACTGGATCCGGC AGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGCTTGGGTACATCTATTA CAGTGGGAGTACCAAGTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGC TGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGC CAGCAGTGGCTGGTACTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA
54	9C8 каппа VL ILT4.2K VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISSALA**WYQQKPGKA PKLLIY**DASSLES**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQFNSYPFT**FGPGTKVDIK
55	9C8.IgG1.1 VH ILT4.2.IgG1.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**SSDIN**WVRQATGQ GLEWMG**WMNPNSGHTGYAQKFQD**RVTLTRDTSISTAYMELSSL RSEDSAVYYCAR**GGNSIDWGFSYYGLDV**WGQGTTVTVSS
56	9C8 каппа VL DNA ILT4.2K VL DNA	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCAT TAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATTCACTTTCGGCCCTG GGACCAAAGTGGATATCAAA
57	9C8.IgG1.1 VH DNA ILT4.2.IgG1.1 VH DNA	CAGGTGCAACTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTAAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTT CACCAGCTCTGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTCACA CAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGACAGAGTCACCTTGACCCG GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACTCGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTGGGA ATAGCATTGACTGGGGGTTCTCCTACTACGGTCTGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
58	2H2.IgG1.1 VH ILT4.3.IgG1.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVEVSCKASGGTFS**NYAIS**WVRQAPGQ GLEWMG**GIIPILATANYAPKFQG**RVTITADEFTSSAYMELSSL RSEDTAVYYCAK**SSITMIRGAYLYYYDGMDV**WGQGTTVTVSS
59	2H2 каппа VL ILT4.3K VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQ APRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYC**QQYGSSYT**FGQGTKLEIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
60	2H2.IgG1.1 VH DNA ILT4.3.IgG1.1 VH DNA	CAGGTCCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGTCCTCGGTGGAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGGGGCACCTT CAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCCATCTTGGCTACAG CAAACTACGCACCGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGC GGACGAATTCACGAGCTCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAGTCTAGTA TTACTATGATTCGGGGAGCCTATCTTTACTACTACGACGGTAT GGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
61	2H2 каппа VL DNA ILT4.3K VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTG TATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCGTACACTTTTGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAA
62	2E5 каппа VL ILT4.4K VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQSVSSYLA**WYQQKPGQA PRLLIY**DASNRAT**GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YC**QQRSNWPPWT**FGQGTKVEIK
63	2E5.IgG1.1 VH ILT4.4.IgG1.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFS**NYGMH**WVRQAPGK GLEWVA**VIWYDGSNEYYAESVKG**RLTISRDNSKNTLYLQVNSL RAEDTAVYYCAR**DPFYGSGNYFDY**WGQGTLVTVSS
64	2E5 каппа VL DNA ILT4.4K VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCA TCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
65	2E5.IgG1.1 VH DNA ILT4.4.IgG1.1 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCGTCTGGATTCACCTT CAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATCTGGTATGATGGAAGTAATG AATACTATGCAGAATCCGTGAAGGGCCGACTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAGTGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGATCCTT TCTATGGTTCGGGGAATTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
66	24E5 каппа VL ILT4.5K VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISSWLA**WYQQKPEKA PKSLIY**AASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQYNSYPLT**FGGGTKVEIK
67	24E5.IgG1.1 VH ILT4.5.IgG1.1 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYVMS**WVRQAPGK GLEWVS**GISGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAK**DQDIIAAYYFVY**WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
68	24E5 каппа VL DNA ILT4.5K VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTAT TAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGCC CCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCACTTTCGGCGGAG GGACCAAGGTGGAGATCAAA
69	24E5.IgG1.1 VH DNA ILT4.5.IgG1.1 VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT TAGCAGCTATGTCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCA CATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATCAGG ATATTATAGCAGCATACTACTTTGTCTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
70	21D9K каппа VL ILT4.6K VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQ APRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYC**QQYGSSPLT**FGGGTKVEIK
71	21D9.IgG1.1 VH ILT4.6.IgG1.1 VH	EGQLLESGGDLVQPGGSLRLSCATSGFTFS**NYAMN**WVRQAPGK GLEWIS**VISVSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAK**DYYYDSGSYYDSFFDY**WGQGTLVTVSS
72	21D9K каппа VL DNA ILT4.6K VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTG TATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCG GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
73	21D9.IgG1.1 VH DNA ILT4.6.IgG1.1 VH DNA	GAGGGACAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTACAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAACCTCTGGATTCACCTT TAGCAACTATGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGATCTCAGTTATTAGTGTTAGTGGTGGTAGCA CATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAATAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATTATT ACTATGATTCGGGGAGTTATTATGACTCTTTCTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
74	21D9.b.IgG1.3 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWISVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS
75	21D9.c.IgG1.3 VH	EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWISVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
76	21D9.b.IgG1.3 VH DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCACCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGATCTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCC
77	21D9.c.IgG1.3 VH DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGACCTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCGCCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGATCTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCC
78	21D9.d.IgG1.3 VH	EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCATSGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS
79	21D9.d.IgG1.3 VH DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGACCTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCACCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGGTGTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCC
80	21D9.e.IgG1.3 VH ILT4.8.IgG1.3 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS
81	21D9.e.IgG1.3 VH DNA ILT4.8.IgG1.3 VH DNA	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAG GAGGCAGCCTGAGGCTGTCCTGCGCCGCCTCTGGCTTCACATT TTCCAACTATGCCATGAATTGGGTGCGCCAGGCACCTGGCAAG GGACTGGAGTGGGTGTCTGTGATCTCTGTGAGCGGCGGCTCTA CCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG AGATAACTCCAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTG CGGGCCGAGGACACAGCCGTGTACTATTGTGCCAAGGACTACT ATTACGATTCCGGCTCTTATTACGACTCCTTCTTTGATTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCC
82	21A5 каппа VL	EI**A**LTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQ APRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYC**QQYGST**FGGGTKVEIK
83	21A5.IgG1.3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYYLH**WVRQAPGQ GLEWMG**IFHPSGDITSSAQNFQG**RVTM**I**RDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAR**GGVLRYLDWSHAFDI**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
84	21A5 каппа VL DNA	GAAATTGCGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT TAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTT CACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTG TATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCACTTTCGGCGGAGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
85	21A5.IgG1.3 VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG GGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTT CACCGACTACTATTTACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAATATTCCACCCTAGTGGTGATATCA CAAGCAGCGCACAGAACTTCCAGGGCAGAGTCACCATGATCAG GGACACGTCCACGAGCACCGTCTACATGGAACTGAGCAGCCTG AGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGTG TATTACGATATCTTGACTGGTCCCATGCTTTTGATATCTGGGG CCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
86	21A5.a каппа VL 21A5.1K ILT4.9K VL	EI**V**LTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQ APRLLIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYC**QQYGST**FGGGTKVEIK
87	21A5.a.IgG1.3 VH ILT4.9.IgG1.3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**DYYLH**WVRQAPGQ GLEWMG**IFHPSGDITSSAQNFQG**RVTM**T**RDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCAR**GGVLRYLDWSHAFDI**WGQGTMVTVSS
88	21A5.a каппа VL DNA 21A5.1K ILT4.9K VL	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGGCACACTGTCTCTGAGCC CAGGAGAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGAGCCTCCCAGTCTGT GAGCTCCTCTTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAG GCACCTAGGCTGCTGATCTACGGAGCCAGCTCCAGGGCAACCG GCATCCCTGACCGCTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGCACAGACTT CACCCTGACAATCTCTAGGCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTG TACTATTGTCAGCAGTATGGCTCCACCTTTGGCGGCGGCACAA AGGTGGAGATCAAG
89	21A5.a.IgG1.3 VH DNA ILT4.9.IgG1.3 VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCAG GAGCCTCTGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTT CACAGATTACTATCTGCACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAG GGACTGGAGTGGATGGGCATCTTCCACCCTTCTGGCGACATCA CAAGCTCCGCCCAGAACTTTCAGGGCCGGGTGACCATGACAAG AGATACCAGCACATCCACCGTGTACATGGAGCTGTCTAGCCTG AGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCAAGGGGAGGCG TGCTGAGGTATCTGGACTGGAGCCACGCCTTTGATATCTGGGG CCAGGGCACAATGGTGACCGTGTCCTCT
90	10F10 каппа VL ILT4.10K VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISSALA**W**F**QQKPGKA PKLLIY**DASSLES**GVPSRF**T**GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQFNSYPIT**FGQGTRLEIK

SEQ ID NO	Название	Последовательность
91	10F10.IgG1.3 VH ILT4.10.IgG1.3 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMH**WVRQAPGK GLEWVA**IISYDEYNKYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR**EWVGIRY**WGQGTLVTVSS
92	10F10 каппа VL DNA ILT4.10K VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTG TAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCAT TAGCAGTGCTTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGG TCCCATCAAGGTTCACCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGATCACCTTCGGCCAAG GGACACGACTGGAGATTAAA
93	10F10.IgG1.3 VH DNA ILT4.10.IgG1.3 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG GGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATCATATGATGAATACAATA AATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTGGG TGGGGATACGTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCA
94	10F10.1 каппа VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISSALA**W**Y**QQKPGKA PKLLIY**DASSLES**GVPSRF**T**GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQFNSYPIT**FGQGTRLEIK
95	10F10.1 каппа VL DNA	GCCATCCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCTGCCAGCG TGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCCCAGGGAAT CTCTAGCGCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTATGATGCCTCCTCTCTGGAGAGCGGAG TGCCATCCAGGTTCACCGGCTCCGGCTCTGGCACAGACTTTAC CCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTCGCCACATAC TATTGTCAGCAGTTCAACAGCTACCCCATCACCTTTGGCCAGG GCACACGGCTGGAGATCAAG
96	10F10.3 каппа VL ILT4.11K VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISSALA**W**Y**QQKPGKA PKLLIY**DASSLES**GVPSRF**S**GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQFNSYPIT**FGQGTRLEIK
97	10F10.3 каппа VL DNA ILT4.11K VL DNA	GCCATCCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCTGCCAGCG TGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCCCAGGGAAT CTCTAGCGCCCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTATGATGCCTCCTCTCTGGAGAGCGGAG TGCCATCCAGGTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGCACAGACTTTAC CCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTCGCCACATAC TATTGTCAGCAGTTCAACAGCTACCCCATCACCTTTGGCCAGG GCACACGGCTGGAGATCAAG
98	Человеческий IgG1f Константная область	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	IgG1f Константная область DNA	GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAA ATGA
100	IgG1.3 (или IgG1.3f) Константная область тяжелой цепи (L234A, L235E, G237A)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
101	Примерная константная область легкой цепи	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
102	IgG1f (аллотип f человека дикого типа) константная область тяжелой цепи	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
103	IgG1.1f Константная область тяжелой цепи	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSI

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	(L234A, L235E, G237A, A330S, P331S)	EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
104	IgG1fa.P238K (или IgG1.P238K) константная область тяжелой цепи	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGKSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
105	IgG1.3 константная область тяжелой цепи DNA	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC TGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTG A
106	Примерная константная область легкой цепи DNA	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTG ATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
107	Предшествен-ник человеческого ILT4 с сигнальным пептидом (UniProtKB Ref.	MTPIVTVLIC LGLSLGPRTH VQTGTIPKPT LWAEPDSVIT QGSPVTLSCQ GSLEAQEYRL YREKKSASWI TRIRPELVKN GQFHIPSITW EHTGRYGCQY YSRARWSELS DPLVLVMTGA YPKPTLSAQP SPVVTSGGRV TLQCESQVAF GGFILCKEGE EEHPQCLNSQ PHARGSSRAI FSVGPVSPNR RWSHRCYGYD LNSPYVWSSP SDLLELLVPG VSKKPSLSVQ PGPVVAPGES LTLQCVSDVG YDRFVLYKEG ERDLRQLPGR QPQAGLSQAN FTLGPVSRSY GGQYRCYGAH NLSSECSAPS DPLDILITGQ IRGTPFISVQ PGPTVASGEN VTLLCQSWRQ FHTFLLTKAG

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	Q8N423.4, 24-JUL-2013)	AADAPLRLRS IHEYPKYQAE FPMSPVTSAH AGTYRCYGSL NSDPYLLSHP SEPLELVVSG PSMGSSPPPT GPISTPAGPE DQPLTPTGSD PQSGLGRHLG VVIGILVAVV LLLLLLLLLF LILRHRRQGK HWTSTQRKAD FQHPAGAVGP EPTDRGLQWR SSPAADAQEE NLYAAVKDTQ PEDGVEMDTR AAASEAPQDV TYAQLHSLTL RRKATEPPPS QEREPPAEPS IYATLAIH
108	Зрелый ILT4 человека без сигнального пептида	QTGTIPKPTL WAEPDSVITQ GSPVTLSCQG SLEAQEYRLY REKKSASWIT RIRPELVKNG QFHIPSITWE HTGRYGCQYY SRARWSELSD PLVLVMTGAY PKPTLSAQPS PVVTSGGRVT LQCESQVAFG GFILCKEGEE EHPQCLNSQP HARGSSRAIF SVGPVSPNRR WSHRCYGYDL NSPYVWSSPS DLLELLVPGV SKKPSLSVQP GPVVAPGESL TLQCVSDVGY DRFVLYKEGE RDLRQLPGRQ PQAGLSQANF TLGPVSRSYG GQYRCYGAHN LSSECSAPSD PLDILITGQI RGTPFISVQP GPTVASGENV TLLCQSWRQF HTFLLTKAGA ADAPLRLRSI HEYPKYQAEF PMSPVTSAHA GTYRCYGSLN SDPYLLSHPS EPLELVVSGP SMGSSPPPTG PISTPAGPED QPLTPTGSDP QSGLGRHLGV VIGILVAVVL LLLLLLLLFL ILRHRRQGKH WTSTQRKADF QHPAGAVGPE PTDRGLQWRS SPAADAQEEN LYAAVKDTQP EDGVEMDTRA AASEAPQDVT YAQLHSLTLR RKATEPPPSQ EREPPAEPSI YATLAIH
109	Область ECD ILT4 человека	GTIPKPTL WAEPDSVITQ GSPVTLSCQG SLEAQEYRLY REKKSASWIT RIRPELVKNG QFHIPSITWE HTGRYGCQYY SRARWSELSD PLVLVMTGAY PKPTLSAQPS PVVTSGGRVT LQCESQVAFG GFILCKEGEE EHPQCLNSQP HARGSSRAIF SVGPVSPNRR WSHRCYGYDL NSPYVWSSPS DLLELLVPGV SKKPSLSVQP GPVVAPGESL TLQCVSDVGY DRFVLYKEGE RDLRQLPGRQ PQAGLSQANF TLGPVSRSYG GQYRCYGAHN LSSECSAPSD PLDILITGQI RGTPFISVQP GPTVASGENV TLLCQSWRQF HTFLLTKAGA ADAPLRLRSI HEYPKYQAEF PMSPVTSAHA GTYRCYGSLN SDPYLLSHPS EPLELVVSGP SMGSSPPPTG PISTPAGPED QPLTPTGSDP QSGLGRHLGV
110	Предшественник человеческого ILT4 с сигнальным пептидом, изоформа 2 (NCBI Ref. NP_001074447.1, 12-SEP-2013)	MTPIVTVLIC LGLSLGPRTH VQTGTIPKPT LWAEPDSVIT QGSPVTLSCQ GSLEAQEYRL YREKKSASWI TRIRPELVKN GQFHIPSITW EHTGRYGCQY YSRARWSELS DPLVLVMTGA YPKPTLSAQP SPVVTSGGRV TLQCESQVAF GGFILCKEGE EEHPQCLNSQ PHARGSSRAI FSVGPVSPNR RWSHRCYGYD LNSPYVWSSP SDLLELLVPG VSKKPSLSVQ PGPVVAPGES LTLQCVSDVG YDRFVLYKEG ERDLRQLPGR QPQAGLSQAN FTLGPVSRSY GGQYRCYGAH NLSSECSAPS DPLDILITGQ IRGTPFISVQ PGPTVASGEN VTLLCQSWRQ FHTFLLTKAG AADAPLRLRS IHEYPKYQAE FPMSPVTSAH AGTYRCYGSL NSDPYLLSHP SEPLELVVSG PSMGSSPPPT GPISTPGPED QPLTPTGSDP QSGLGRHLGV VIGILVAVVL LLLLLLLLFL ILRHRRQGKH WTSTQRKADF QHPAGAVGPE PTDRGLQWRS SPAADAQEEN LYAAVKDTQP EDGVEMDTRA AASEAPQDVT YAQLHSLTLR RKATEPPPSQ EREPPAEPSI YATLAIH
111	Зрелый ILT4 человека, изоформа 2, без	QTGTIPKPTL WAEPDSVITQ GSPVTLSCQG SLEAQEYRLY REKKSASWIT RIRPELVKNG QFHIPSITWE HTGRYGCQYY SRARWSELSD PLVLVMTGAY PKPTLSAQPS PVVTSGGRVT LQCESQVAFG GFILCKEGEE EHPQCLNSQP HARGSSRAIF SVGPVSPNRR WSHRCYGYDL NSPYVWSSPS DLLELLVPGV

SEQ ID NO	Название	Последовательность
	сигнального пептида	SKKPSLSVQP GPVVAPGESL TLQCVSDVGY DRFVLYKEGE RDLRQLPGRQ PQAGLSQANF TLGPVSRSYG GQYRCYGAHN LSSECSAPSD PLDILITGQI RGTPFISVQP GPTVASGENV TLLCQSWRQF HTFLLTKAGA ADAPLRLRSI HEYPKYQAEF PMSPVTSAHA GTYRCYGSLN SDPYLLSHPS EPLELVVSGP SMGSSPPPTG PISTPGPEDQ PLTPTGSDPQ SGLGRHLGVV IGILVAVVLL LLLLLLLFLI LRHRRQGKHW TSTQRKADFQ HPAGAVGPEP TDRGLQWRSS PAADAQEENL YAAVKDTQPE DGVEMDTRAA ASEAPQDVTY AQLHSLTLRR KATEPPPSQE REPPAEPSIY ATLAIH
112	Изоформа 2 человеческого ILT4, ECD	GTIPKPTL WAEPDSVITQ GSPVTLSCQG SLEAQEYRLY REKKSASWIT RIRPELVKNG QFHIPSITWE HTGRYGCQYY SRARWSELSD PLVLVMTGAY PKPTLSAQPS PVVTSGGRVT LQCESQVAFG GFILCKEGEE EHPQCLNSQP HARGSSRAIF SVGPVSPNRR WSHRCYGYDL NSPYVWSSPS DLLELLVPGV SKKPSLSVQP GPVVAPGESL TLQCVSDVGY DRFVLYKEGE RDLRQLPGRQ PQAGLSQANF TLGPVSRSYG GQYRCYGAHN LSSECSAPSD PLDILITGQI RGTPFISVQP GPTVASGENV TLLCQSWRQF HTFLLTKAGA ADAPLRLRSI HEYPKYQAEF PMSPVTSAHA GTYRCYGSLN SDPYLLSHPS EPLELVVSGP SMGSSPPPTG PISTPGPEDQ PLTPTGSDPQ SGLGRHLGV
113	21D9.IgG1.3 HC	EGQLLESGGD LVQPGGSLRL SCATSGFTFS NYAMNWVRQA PGKGLEWISV ISVSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDY YYDSGSYYDS FFDYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KRVEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG
114	10F10.4 VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISSALA**W**F**QQKPGKA PKLLIY**DASSLES**GVPSRF**S**GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQFNSYPIT**FGQGTRLEIK
115	10F10.4 VL DNA	GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCCCTGTCTGCCAGCG TGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCCCAGGGAAT CTCTAGCGCCCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCTCCTCTCTGGAGTCCGGCG TGCCCTCTAGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTTAC CCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTTGCCACATAC TATTGTCAGCAGTTCAACTCTTATCCCATCACCTTTGGCCAGG GCACACGGCTGGAGATCAAG
116	10F10.4 LC	**AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAW**F**QQKPGKA PKLLIYDASSLESGVPSRF**S**GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQFNSYPITFGQGTRLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO	Название	Последовательность
117	10F10.4 LC DNA	GCCATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCCCTGTCTGCCAGCG TGGGCGACAGGGTGACCATCACATGCAGAGCCTCCCAGGGAAT CTCTAGCGCCCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTACGATGCCTCCTCTCTGGAGTCCGGCG TGCCCTCTAGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTTAC CCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCAGAGGATTTTGCCACATAC TATTGTCAGCAGTTCAACTCTTATCCCATCACCTTTGGCCAGG GCACACGGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCGTCCGT GTTTATCTTCCCTCCATCGGACGAGCAGCTCAAGTCCGGTACC GCGAGCGTGGTCTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCGCGCGAAG CTAAAGTGCAATGGAAGGTCGATAACGCACTTCAGTCCGGGAA CAGCCAGGAATCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGATTCGACC TATTCCCTGTCCTCGACTCTCACCCTGTCAAAGGCCGACTACG AGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCTT GTCCTCACCCGTGACTAAGAGCTTCAACCGGGGAGAGTGT
118	ILT4 яванского макака внеклеточный домен 9152, включая метку His-Avi	QAGILPKPMLWAEPDRVITQGSPVTLRCQGNLEARGYHLYRER KSASWITLIRPELVKKGQFPIPSITWEDAGRYRCQYYSHSWWS EHSDPLELVVTGAYRKPTLSALPSPVVASGGNVTLQCDSRVAL DGFILCKEGEDEHSQRLNSQPRTRGSSRAVFSVGPVSPSRRWS YRCYGYELHSRYVWSLPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVA GGDKLTLQCGSDAGYDRFALYKEGERDFLQRPGQQLQAGLAQA NFTLDPVRGSHGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLDILISAGPH SGLRRECDPAVSVTGMDGHFLSDQGGSSSPGGGSGGGSEQKLI SEEDLGHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHE
119	Внеклеточный домен hILT4H плюс метка HIS-Avi (используется в примере 2)	QTGTIPKPTLWAEPDSVITQGSPVTLSCQGSLEAQEYRLYREK KSASWITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWS ELSDPLVLVMTGAYPKPTLSAQPSPVVTSGGRVTLQCESQVAF GGFILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIFSVGPVSPNRRWS HRCYGYDLNSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQPGPVVA PGESLTLQCVSDVGYDRFVLYKEGERDLRQLPGRQPQAGLSQA NFTLGPVSRSYGGQYRCYGAHNLSSESSAPSDPLDILITGQIR GTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQSWRQFHTFLLTKAGAADAP LRLRSIHEYPKYQAEFPMSPVTSAHAGTYRCYGSLNSDPYLLS HPSEPLELVVSGPSMGSSPPPTGPISTPAGPEDQPLTPTGSDP QSGLGRHLGSPGGGSGGGSEQKLISEEDLGHHHHHHGLNDIFE AQKIEWHE
120	Остатки 70-77 hILT4	ITRIRPEL
121	Остатки 78-100 hILT4	VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY
122	Остатки 70-100 hILT4	ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY
123	Остатки 154-181 hILT4	ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF
124	Остатки 425 - 434 hILT4	SSPPPTGPIS
125	9G4 (ILT4.1) VH CDR1	SYYWN
126	9G4 VH CDR2	YIYYSGSTKYNPSLKS
127	9G4 VH CDR3	SGWYYFDY

SEQ ID NO	Название	Последовательность
128	9G4 VL CDR1	RASQSVSSYLA
129	9G4 VL CDR2	DASNRAT
130	9G4 VL CDR3	QQRSYWPWT
131	9C8 VH CDR1	SSDIN
132	9C8 VH CDR2	WMNPNSGHTGYAQKFQD
133	9C8 VH CDR3	GGNSIDWGFSYYGLDV
134	9C8 VL CDR1	RASQGISSALA
135	9C8 VL CDR2	DASSLES
136	9C8 VL CDR3	QQFNSYPFT
137	2H2 VH CDR1	NYAIS
138	2H2 VH CDR2	GIIPILATANYAPKFQG
139	2H2 VH CDR3	SSITMIRGAYLYYYDGMDV
140	2H2 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
141	2H2 VL CDR2	GASSRAT
142	2H2 VL CDR3	QQYGSSYT
143	2E5 VH CDR1	NYGMH
144	2E5 VH CDR2	VIWYDGSNEYYAESVKG
145	2E5 VH CDR3	DPFYGSGNYFDY
146	2E5 VL CDR1	RASQSVSSYLA
147	2E5 VL CDR2	DASNRAT
148	2E5 VL CDR3	QQRSNWPPWT
149	24E5 VH CDR1	SYVMS
150	24E5 VH CDR2	GISGSGGSTYYADSVKG
151	24E5 VH CDR3	DQDIIAAYYFVY
152	24E5 VL CDR1	RASQGISSWLA
153	24E5 VL CDR2	AASSLQS
154	24E5 VL CDR3	QQYNSYPLT
155	21D9 VH CDR1	NYAMN
156	21D9 VH CDR2	VISVSGGSTYYADSVKG
157	21D9 VH CDR3	DYYYDSGSYYDSFFDY
158	21D9 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
159	21D9 VL CDR2	GASSRAT
160	21D9 VL CDR3	QQYGSSPLT

SEQ ID NO	Название	Последовательность
161	21A5 VH CDR1	DYYLH
162	21A5 VH CDR2	IFHPSGDITSSAQNFQG
163	21A5 VH CDR3	GGVLRYLDWSHAFDI
164	21A5 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
165	21A5 VL CDR2	GASSRAT
166	21A5 VL CDR3	QQYGST
167	10F10 VH CDR1	SYAMH
168	10F10 VH CDR2	IISYDEYNKYYADSVKG
169	10F10 VH CDR3	EWVGIRY
170	10F10 VL CDR1	RASQGISSALA
171	10F10 VL CDR2	DASSLES
172	10F10 VL CDR3	QQFNSYPIT
173	Остатки 127-142 из hILT4	SAQPSPVVTSGGRVTL
174	Остатки 182-213 из hILT4	SVGPVSPNRRWSHRCYGYDLNSPYVWSSPSDL
175	Остатки 378-392 из hILT4	QAEFPMSPVTSAHAG
176	21D9.e,IgG1f (Тот же Fc, что и SEQ ID NO: 98 w/o C-концев. K)	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS**ASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
177	21D9.e.IgG1.1 f (Тот же Fc, что и SEQ ID NO: 103)	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS**ASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
178	21D9.e.IgG4_S 228P	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGK GLEWVSVISVSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDYYYDSGSYYDSFFDYWGQGTLVTVSS**ASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS

SEQ ID NO	Название	Последовательность
		NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLS
179	hIgG4 S228P (Fc из SEQ ID NO: 178)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4 (hILT4 или ILT4), где антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь и дополнительно обладает одной или несколькими из следующих характеристик:

- специфическое связывание с hILT4 (например, содержащее аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 108, 109, 111, 112 или 119), например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
- отсутствие специфического связывания с hILT2, hILT3 и/или hILT5;
- отсутствие специфического связывания с одним или несколькими членами семейств LILRA и/или LILRB;
- стимулирует активацию Т-клеток, например, в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), что измеряется по повышенной пролиферации Т-клеток или секреции IFN-гамма, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- способствует экспрессии CD83 и CD86 на незрелых моноцитарных дендритных клетках человека (Mo-iDC), например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- усиливает секрецию IFN-γ при стимуляции антигеном в анализе с лизатом цитомегаловируса (CMV), например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- усиливает секрецию IFN-γ и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками в анализе аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR) при стимуляции посредством CD3, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
- ингибирует связывание HLA-A и/или HLA-B с ILT4;
- связывается с ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122), что определяется с помощью водородно-дейтериевого обмена (HDX), например, как показано в HDX-анализе, описанном в примерах;
- конкурирует за связывание с hILT4 с описанным в данном документе антителом;
- специфически связывается с ILT4 яванского макака, содержащим SEQ ID NO: 118, например, как показано в анализе связывания, описанном в примерах;
- ингибирует связывание человеческого ILT4 (hILT4) со связывающим ILT4 партнером, таким как молекула MHC класса I, такая как HLA-A и HLA-B (например, ингибирует связывание hILT4 как с HLA-A, так и с HLA-B);

- имеет профиль связывания HLA-A и HLA-B, показанный на фиг. 28;
- имеет профиль связывания, как показано на фиг. 27;
- связывается со следующими участками hILT4: (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), и, если связывается с (i) или (ii), то необязательно, существенно не связывается с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4, содержащего его нативную сигнальную последовательность); и
- взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Lys43, Ile49, Thr50 и Arg51 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Gly117, Val119, Try120, Leu134, Lys136, Gln149, Pro150, Ile159, Ser161, Val162, Gly163, Pro164, Pro167, His173, Try178, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Glu42, Lys43, Gly76, Cys77, Leu88, Pro91, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом, например, как описано в примерах.

2. Выделенное антитело по п. 1, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, где тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3 анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), 21A5 (SEQ ID NO: 161-163) или 10F10 (SEQ ID NO: 167-169).
3. Выделенное антитело по п. 1 или 2, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, где легкая цепь содержит VL CDR1, CDR2 и CDR3 анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 128-130), 9C8 (SEQ ID NO: 134-136), 2H2 (SEQ ID NO: 140-142), 2E5 (SEQ ID NO: 146-148), 24E5 (SEQ ID NO: 152-154), 21D9 (SEQ ID NO: 158-160), 21A5 (SEQ ID NO: 164-166) или 10F10 (SEQ ID NO: 170-172).
4. Выделенное антитело по п. 2, где тяжелая цепь содержит VH CDR1, CDR2 и CDR3 и VL CDR1, CDR2 и CDR3 анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 125-130), 9C8 (SEQ ID NO: 131-136), 2H2 (SEQ ID NO: 137-142), 2E5 (SEQ ID NO: 143-148), 24E5 (SEQ

ID NO: 149-154), 21D9 (SEQ ID NO: 155-160), 21A5 (SEQ ID NO: 161-166) или 10F10 (SEQ ID NO: 167-172).

5. Выделенное антитело по любому из пп. 1-4, которое включает

(a) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 9G4 (SEQ ID NO: 128–130);

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 9C8 (SEQ ID NO: 134-136);

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), и VL, содержащую VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 2H2 (SEQ ID NO: 140-142);

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 2E5 (SEQ ID NO: 146–148);

(e) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 24E5 (SEQ ID NO: 152-154);

(f) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9 (SEQ ID NO: 158-160);

(g) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.b (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.b (SEQ ID NO: 158-160);

(h) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.c (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.c (SEQ ID NO: 158-160);

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.d (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.d (SEQ ID NO: 158-160);

(j) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.e (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21D9.e (SEQ ID NO: 158-160);

(k) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5 (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5 (SEQ ID NO: 164–166);

(l) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5.a (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 21A5.a (SEQ ID NO: 164-166);

(m) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10 (SEQ ID NO: 170–172);

(n) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.1 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.1. (SEQ ID NO: 170-172);

(o) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.3 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.3 (SEQ ID NO: 170-172); или

(p) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.4 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL CDR1, CDR2 и CDR3 из 10F10.4 (SEQ ID NO: 170-172).

6. Выделенное антитело по любому из пп. 1-5, где тяжелая цепь антитела включает VH с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности VH 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91).

7. Выделенное антитело по любому из пп. 1-6, где легкая цепь антитела включает VL с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичной аминокислотной последовательности VL 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c

(SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114).

8. Выделенное антитело по любому из пп. 1-7, где тяжелая цепь антитела содержит VH с аминокислотной последовательностью, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, консервативных замен или реверсивных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью VH 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91).
9. Выделенное антитело по любому из пп. 1-8, где легкая цепь антитела содержит VL с аминокислотной последовательностью, содержащей 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен, консервативных замен или реверсивных замен по сравнению с аминокислотной последовательностью VL 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114).
10. Выделенное антитело по любому из пп. 1-9, где тяжелая цепь содержит VH анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135), 9C8 (SEQ ID NO: 55), 2H2 (SEQ ID NO: 58), 2E5 (SEQ ID NO: 63), 24E5 (SEQ ID NO: 67), 21D9 (SEQ ID NO: 71), 21D9.b (SEQ ID NO: 74), 21D9.c (SEQ ID NO: 75), 21D9.d (SEQ ID NO: 78), 21D9.e (SEQ ID NO: 80), 21A5 (SEQ ID NO: 83), 21A5.a (SEQ ID NO: 87), 10F10 (SEQ ID NO: 91), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91).
11. Выделенное антитело по любому из пп. 1-10, где легкая цепь содержит VL анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 114).

12. Выделенное антитело по любому из пп. 1-11, которое включает VH и VL анти-ILT4 антитела 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 54), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 62), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 66), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 70), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 70), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 70), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 70), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 70), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 82), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 86), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 90), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 94), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 96) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 114).
13. Выделенное антитело по любому из пп. 1-11, которое включает:
    a. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 9G4 (SEQ ID NO: 125-127), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 9G4 (SEQ ID NO: 128-130), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 50, аминокислоты 19-125);
    b. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 9C8 (SEQ ID NO: 131-133), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 9C8 (SEQ ID NO: 134-136), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 54);
    c. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 2H2 (SEQ ID NO: 137-139), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 2H2 (SEQ ID NO: 140-142), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%

идентичны последовательностям VH и VL из 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59);

d. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 2E5 (SEQ ID NO: 143-145), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 2E5 (SEQ ID NO: 146-148), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 62);

e. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 24E5 (SEQ ID NO: 149-151), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 24E5 (SEQ ID NO: 152-154), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 66);

f. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9 (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9 (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 70);

g. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.b (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.b (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 70);

h. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.c (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.c (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 70);

i. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.d (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.d (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 70);

j. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21D9.e (SEQ ID NO: 155-157), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21D9.e (SEQ ID NO: 158-160), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 70);

k. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21A5 (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21A5 (SEQ ID NO: 164-166), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 82);

l. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 21A5.a (SEQ ID NO: 161-163), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 21A5.a (SEQ ID NO: 164-

166), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 86);

m. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 90);

n. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.1 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.1 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 94);

o. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.3 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.3 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 96); или

p. VH, содержащую последовательности VH CDR из VH в 10F10.4 (SEQ ID NO: 167-169), и VL, содержащую последовательности VL CDR из 10F10.4 (SEQ ID NO: 170-172), и аминокислотные последовательности VH и VL, которые по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере

на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны последовательностям VH и VL из 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 114).

14. Выделенное антитело по любому из пп. 1-13, которое включает:
    a. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 9G4 (SEQ ID NO: 51 остатки 20-135), и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 9G4 (SEQ ID NO: 50 остатки 19-125);
    b. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 9C8, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 54);
    c. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 2H2, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 59);
    d. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 2E5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 62);
    e. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 24E5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 66);
    f. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 70);
    g. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.b, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 70);
    h. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.c, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 70);
    i. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.d, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 70);

j. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21D9.e, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 70);
k. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21A5, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 82);
l. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 21A5.a, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 86);
m. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 90);
n. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10.1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 94);
o. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10.3, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 96); или
p. VH, содержащую аминокислотную последовательность VH из 10F10.4, и VL, содержащую аминокислотную последовательность VL из 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 114).

15. Выделенное антитело по любому из пп. 1-14, которое представляет собой антитело IgG.
16. Выделенное антитело по п. 15, которое представляет собой антитело IgG1, IgG2 или IgG4, где IgG4 необязательно содержит замену S228P (нумерация EU).
17. Выделенное антитело по любому из пп. 1-16, где указанное антитело является безэффекторным антителом.
18. Выделенное антитело по п. 17, где константная область тяжелой цепи содержит 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций в константной области тяжелой цепи человека дикого типа, которые снижают эффекторную функцию антитела по сравнению с антителом без данных 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций, но в остальном с той же аминокислотной последовательностью.
19. Выделенное антитело по любому из пп. 1-18, где константная область тяжелой цепи антитела включает константную область тяжелой цепи IgG1.3, константную область

тяжелой цепи IgG1.1 или константную область тяжелой цепи IgG1 с заменой P238K (нумерация EU) или константную область тяжелой цепи IgG1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103 или 104.

20. Выделенное антитело по любому из пп. 1-16, где антитело выполняет эффекторную функцию.
21. Выделенное антитело по п. 20, где антитело является афукозилированным (например, афукозилированное антитело IgG1).
22. Выделенное антитело по п. 20 или 21, где константная область тяжелой цепи содержит 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций в константной области тяжелой цепи человека дикого типа, которые усиливают эффекторную функцию антитело по сравнению с антителом без данных 1, 2, 3, 4 или 5 мутаций, но в остальном с той же аминокислотной последовательностью.
23. Выделенное антитело по любому из пп. 1-22, которое включает HC анти-ILT4-антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1 или 10F10.3, где константная область HC представляет собой IgG1 (например, 9G4.IgG1 и т.д.), IgG1.3 (например, 9G4.IgG1.3 и т.д.), IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т.д.), IgG4 (например, 9G4.IgG4 и т.д.) или IgG4 S228P (нумерация EU) (например, 9G4.IgG4_S228P).
24. Выделенное антитело по п. 23, где указанное антитело содержит следующую аминокислотную последовательность HC:
    a. IgG1, например, 9G4.IgG1, 9G4 (SEQ ID NO: 2), 9C8 (SEQ ID NO: 4), 2H2 (SEQ ID NO: 6), 2E5 (SEQ ID NO: 8), 24E5 (SEQ ID NO: 10), 21D9 (SEQ ID NO: 12), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 98), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 98), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 98), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 98), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 98), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 98), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 98),
    b. IgG1, например, 9G4.IgG1, 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 102), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 102), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 102), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 102), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 102), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 102), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 102), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 102), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 102), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 102), 21A5 (SEQ ID NO:

83 и SEQ ID NO: 102), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 102), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 102),

c. IgG1.3 (например, 9G4.IgG1.3 и т.д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 100), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 100), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 100), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 100), 24E5 (SEQ ID NO: 67 и SEQ ID NO: 100), 21D9 ((i) SEQ ID NO: 113 или (ii) SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 100), 21D9.b (SEQ ID NO: 36), 21D9.c (SEQ ID NO: 38), 21D9.d (SEQ ID NO: 40), 21D9.e (SEQ ID NO: 13), 21A5 (SEQ ID NO: 15), 21A5.a (SEQ ID NO: 17), 10F10 (SEQ ID NO: 19), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 100);

d. IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т. д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 103), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 103), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 103), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 103), 24E5 (SEQ ID NO: 6 7 и SEQ ID NO: 103), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 103), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 103), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 103), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 103), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 103), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 103), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 103), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 103),

e. IgG1fa.P238K (например, 9G4.IgG1fa.P238K и др.) 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 104), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 104), 2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 104), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 104), 24E5 (SEQ ID NO: 6 7 и SEQ ID NO: 104), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 104), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 104), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 104), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 104), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 104), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 104), 21A5. a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 104), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 104), или

f. IgG4 S228P (например, 9G4. IgG4 S228P и т.д.), 9G4 (SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и SEQ ID NO: 179), 9C8 (SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 179),

2H2 (SEQ ID NO: 58 и SEQ ID NO: 179), 2E5 (SEQ ID NO: 63 и SEQ ID NO: 179), 24E5 (SEQ ID NO: 6 7 и SEQ ID NO: 179), 21D9 (SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 179), 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и SEQ ID NO: 179), 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и SEQ ID NO: 179), 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и SEQ ID NO: 179), 21D9.e (SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 179), 21A5 (SEQ ID NO: 83 и SEQ ID NO: 179), 21A5.a (SEQ ID NO: 87 и SEQ ID NO: 179), 10F10 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179), 10F10.1 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179), 10F10.3 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 91 и SEQ ID NO: 179).

25. Выделенное антитело по п. 23, где HC антитела не содержит C-концевого остатка лизина.
26. Выделенное антитело по п. 23, где HC антитела содержит аминокислотную последовательность константной области тяжелой цепи любой из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179.
27. Выделенное антитело по любому из пп. 1-26, которое содержит LC анти-ILT4 антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4.
28. Выделенное антитело по п. 27, где константная область легкой цепи представляет собой константную область легкой цепи каппа человека.
29. Выделенное антитело по п. 27, где LC содержит последовательность из: 9G4 (SEQ ID NO: 1), 9C8 (SEQ ID NO: 3), 2H2 (SEQ ID NO: 5), 2E5 (SEQ ID NO: 7), 24E5 (SEQ ID NO: 9), 21D9 (SEQ ID NO: 11), 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5 (SEQ ID NO: 14), 21A5.a (SEQ ID NO: 16), 10F10 (SEQ ID NO: 18), 10F10.1 (SEQ ID NO: 20), 10F10.3 (SEQ ID NO: 21) или 10F10.4 (SEQ ID NO: 116).
30. Выделенное антитело по любому из пп. 1-29, которое содержит HC и LC анти-ILT4 антитела 9G4, 9C8, 2H2, 2E5, 24E5, 21D9, 21D9.b, 21D9.c, 21D9.d, 21D9.e, 21A5, 21A5.a, 10F10, 10F10.1, 10F10.3 или 10F10.4, где константная область HC представляет собой IgG1 (например, 9G4.IgG1 и т. д.), IgG1.3 (например, 9G4.IgG1.3 и т. д.), IgG1.1f (например, 9G4.IgG1.1f и т. д.), IgG4 (например, 9G4.IgG4 и т. д.) или IgG4 S228P (нумерация EU) (например, 9G4. IgG4_S228P).
31. Выделенное антитело по п. 30, которое включает:
    a. тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9G4 ((i) SEQ ID NO: 2 или (ii) SEQ ID NO: 51, аминокислоты 20-135 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9G4 (SEQ ID NO: 1);

b. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 9C8 ((i) SEQ ID NO: 4 или (ii) SEQ ID NO: 55 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 9C8 (SEQ ID NO: 3);

c. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 2H2 ((i) SEQ ID NO: 6 или (ii) SEQ ID NO: 58 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 2H2 (SEQ ID NO: 5);

d. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 2E5 ((i) SEQ ID NO: 8 или (ii) SEQ ID NO: 63 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 2E5 (SEQ ID NO: 7);

e. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 24E5 ((i) SEQ ID NO: 10 или (ii) SEQ ID NO: 67 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 24E5 (SEQ ID NO: 9);

f. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9 ((i) SEQ ID NO: 12 или 113, или (ii) SEQ ID NO: 71 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179) и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9 (SEQ ID NO: 11);

g. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.b (SEQ ID NO: 74 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.b (SEQ ID NO: 11);

h. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.c (SEQ ID NO: 75 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.c (SEQ ID NO: 11);

i. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.d (SEQ ID NO: 78 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.d (SEQ ID NO: 11);

j. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21D9.e ((i) SEQ ID NO: 13, 176, 177 или 178; или (ii) SEQ ID NO: 80 и одну из SEQ

ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21D9.e (SEQ ID NO: 11);

k. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5 ((i) SEQ ID NO: 15 или (ii) SEQ ID NO: 83 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104, или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5 (SEQ ID NO: 14);

l. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 21A5.a ((i) SEQ ID NO: 17 или (ii) SEQ ID NO: 87 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 21A5.a (SEQ ID NO: 16);

m. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10 (SEQ ID NO: 18);

n. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.1 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.1 (SEQ ID NO: 20);

o. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.3 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.3 (SEQ ID NO: 21); или

p. тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность тяжелой цепи 10F10.4 ((i) SEQ ID NO: 19 или (ii) SEQ ID NO: 91 и одну из SEQ ID NO: 98, 100, 102, 103, 104 или 179), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи 10F10.4 (SEQ ID NO: 116).

32. Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.

33. Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 176, и легкую цепь, содержащую легкую цепь аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11.

34. Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.
35. Выделенное антитело, которое специфически связывается с человеческим ILT4, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.
36. Выделенное антитело по любому из пп. 32-35, где антитело обладает одним или несколькими свойствами антител по п. 1.
37. Выделенное антитело по любому из пп. 1-36, которое представляет собой полноразмерное антитело, и тяжелая цепь антитела содержит или не содержит С-концевой остаток лизина.
38. Выделенное антитело по любому из пп. 1-14, которое представляет собой фрагмент антитела.
39. Выделенное антитело по любому из пп. 1-38, которое представляет собой мультимерное (например, димерное или тримерное) антитело.
40. Выделенное антитело по любому из пп. 1-39, которое связано (например, ковалентно) с другой молекулой.
41. Выделенное антитело по любому из 40, где другая молекула представляет собой метку.
42. Выделенное антитело по любому из 40, где другая молекула представляет собой пептид.
43. Выделенное антитело по п. 40, которое представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC).
44. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1-43.
45. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела по любому из пп. 1-43.
46. Набор по меньшей мере из двух выделенных нуклеиновых кислот, кодирующих тяжелую цепь и легкую цепь антитела по любому из пп. 1-43.

47. Композиция, содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь антитела по любому из пп. 1-43, и нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь антитела по любому из пп. 1-43.
48. Клетка, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту по любому из пп. 44-46 или композицию по п. 47, где, например, нуклеиновая кислота включает нуклеиновую кислоту, указанную в таблице последовательностей.
49. Способ получения антитела, включающий культивирование клетки по п. 48 в условиях, в которых экспрессируется антитело.
50. Композиция, содержащая выделенное антитело, нуклеиновую кислоту, композицию или клетку по любому из пп. 1-49 и фармацевтически приемлемый носитель.
51. Композиция по п. 50, содержащая второе терапевтическое средство.
52. Композиция по п. 51, в которой второе терапевтическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство.
53. Композиция по п. 52, в которой иммуностимулирующее средство является антагонистом иммуносупрессивной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.
54. Способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 50-53 или выделенного антитела по любому из пп. 1-43, которое стимулирует иммунный ответ и/или является антагонистом ILT-4.
55. Способ по п 54, где способ дополнительно включает применение второй терапии.
56. Способ по п. 55, в котором вторая терапия представляет собой лучевую терапию, хирургическое вмешательство или введение второго средства.
57. Способ по п. 55, в котором вторая терапия представляет собой второе средство, и второе средство представляет собой иммуностимулирующее средство.
58. Способ по п. 57 где иммуностимулирующее средство является антагонистом иммуносупрессивной молекулы, например, PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, или агонистом иммуностимулирующей молекулы, например, GITR и OX40.
59. Способ лечения инфекционного заболевания (например, вирусного заболевания) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции по любому из пп. 50-53 или выделенного антитела по любому из пп. 1-43, которое стимулирует иммунный ответ и/или является антагонистом ILT-4.
60. Способ обнаружения ILT4 в образце, включающий приведение образца в контакт с антителом против ILT4 по любому из пп. 1-43.

61. Выделенное антитело по любому из пп. 1-43, обладающее следующими характеристиками:
    a. Специфическое связывание с hILT4 (например, содержащее аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, 109, 111, 112 или 119), например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
    b. стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;
    c. имеет профиль связывания, показанный на фиг. 27; и
    d. связывается со следующими участками hILT4: (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), и не связывается в значительной степени с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4, содержащего нативную сигнальную последовательность).
62. Выделенное антитело по любому из пп. 1-43, обладающее следующими характеристиками:
    a. Специфическое связывание с hILT4 (например, содержащее аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 108, 109, 111, 112 или 119), например, с K_D 10^{-8} M или менее, или 10^{-9} M или менее;
    b. отсутствие специфического связывания с hILT2, hILT3 и/или hILT5;
    c. отсутствие специфического связывания с одним или несколькими членами семейств LILRA и/или LILRB;
    d. стимулирует активацию Т-клеток, например, в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR), что измеряется по повышенной пролиферации Т-клеток или секреции IFN-гамма, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

e. стимулирует дифференцировку или активацию моноцитов в макрофаги, например, стимулирует дифференцировку моноцитов в провоспалительные макрофаги, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

f. ингибирует связывание hILT4 с HLA-A и HLA-B;

g. имеет профиль связывания, показанный на фиг. 27;

h. связывается с Ig-подобными доменами 1, 2 или 1 и 2 в hILT4, такими как включающие следующие участки hILT4: ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122), и не связывается в значительной степени с другими участками внеклеточного домена ILT4, такими как участки или остатки, расположенные в направлении N-конца относительно аминокислоты I70, где нумерация аминокислот hILT4 соответствует нумерации незрелого hILT4 (т.е. ILT4, содержащего нативную сигнальную последовательность).

i. способствует провоспалительной поляризации макрофагов по отношению к макрофагам M1;

j. не вызывает (или не запускает) активацию базофилов; и

k. содержит менее 5% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 25 °C и/или менее 10% фракций с высокой и низкой молекулярной массой после 3-х месяцев инкубации при 40 °C.

63. Выделенное антитело по любому из пп. 1-43, обладающее следующими характеристиками:

a. способствует экспрессии CD83 и CD86 на незрелых моноцитарных дендритных клетках человека (Mo-iDC), например, как показано в анализе, описанном в примерах;

b. усиливает секрецию IFN-γ при стимуляции антигеном в анализе с лизатом цитомегаловируса (CMV), например, как показано в анализе, описанном в примерах;

c. усиливает секрецию IFN-γ и TNF-α CD4+ и CD8+ Т-клетками в анализе аллогенной реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR) при стимуляции посредством CD3, например, как показано в анализе, описанном в примерах;

d. ингибирует связывание HLA-A и/или HLA-B с ILT4;

e. связывается с Ig-подобными доменами 1, 2 или 1 и 2 в hILT4, например, с областью, содержащей (i) ^{70}ITRIRPEL^{77} (SEQ ID NO: 120) и/или ^{78}VKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 121); (ii) ^{70}ITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQY^{100} (SEQ ID NO: 122); или (iii) ^{154}ILCKEGEEEHPQCLNSQPHARGSSRAIF^{181} (SEQ ID NO: 123) и/или ^{425}SSPPPTGPIS^{434} (SEQ ID NO: 124), что определяется с помощью водородно-дейтериевого обмена (HDX), например, как показано в HDX-анализе, описанном в примерах;

f. взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Lys43, Ile49, Thr50 и Arg51 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Gly117, Val119, Try120, Leu134, Lys136, Gln149, Pro150, Ile159, Ser161, Val162, Gly163, Pro164, Pro167, His173, Try178, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4 или взаимодействует с одним или несколькими (или всеми) аминокислотными остатками Glu42, Lys43, Gly76, Cys77, Leu88, Pro91, Pro183 и Tyr184 зрелого hILT4, как определено карбеновым футпринтингом, например, как описано в примерах;

g. конкурирует за связывание с hILT4 с описанным в данном документе антителом; и

h. специфически связывается с ILT4 яванского макака, содержащим SEQ ID NO: 118, например, как показано в анализе связывания, описанном в примерах.