

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092947 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.29

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

(22) Дата подачи заявки
2019.05.31

(54) АНТИ-PVRIG/АНТИ-TIGIT БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/679,703; 62/773,586

(32) 2018.06.01; 2018.11.30

(33) US

(86) PCT/US2019/035062

(87) WO 2019/232484 2019.12.05

(71) Заявитель:
КОМПЬЮДЖЕН ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Дрейк Эндрю В., Кумар Сандип,
Митра Саянтан, Саллес Адам, Вилан
Сара, Кашияп Арун, Акама Кейт,
Евалекар Неха, Сантамария Карлос
Фабрисо (IL)

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

(57) Предлагаются анти-PVRIG, анти-TIGIT и анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, а также композиции и способы применения указанных антител для лечения рака.

Полноразмерный PVRIG ДТ человека

Последовательность PVRIG человека, начиная с позиции 21 - альтернативного метионина (часть)

MGHRTLVPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNAGGTTLAVLHPPER
GIRQWAPARQARWETQSSISILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADL
AGILGVSGLLFGCVLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPOAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 1)

Последовательность PVRIG человека, начиная с позиции 1 - метионина (часть)

MRTEAQVPALQPPEPGLGAMGHRTLVPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVS
WGGPNAGGTTLAVLHPPERGIRQWAPARQARWETQSSISILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLP
PSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGLLFGCVLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPOAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 2)

Полноразмерный трансмембранный белок PVRIG (Homo sapiens)

Стандартная последовательность NCBI: NP_076975.

1 mrteaovpal qppeplega mghrtlvpw vlltvcvtag tpevwvqvrmeatelsstfircgflgsgsislvtsw

61 tccckfksfpegsweacgslppssdp glsapptpapilradlagilgvs

121 spasspcanttfccckfksfpegsweacgslppssdp glsapptpapilradlagilgvs

181 vllfgcvllhlrrhkhrpaprlqpsrtspoaprarawapsqa

241 rpatlctahp hgepswvasl pthaahrp gpaawasteip argsfyven glyaaqern

301 chttngtlif ndprprame gplevr

(SEQ ID NO: 3)

A1

202092947

202092947

A1

АНТИ-PVRIG/АНТИ-TIGIT БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/679703, поданной 1 июня 2018 года, и № 62/773586, поданной 30 ноября 2018 года, каждая из которых включена посредством ссылки в полном объеме.

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Копия ASCII, созданная 29 мая 2019 года, называется 114386-5011-WO_SL.txt и имеет размер 2631244 байта.

I. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Наивные Т-лимфоциты должны получить два независимых сигнала от антигенпрезентирующих клеток (АПК), чтобы стать успешно активированными. Первый, сигнал 1, является антиген-специфическим и возникает, когда рецепторы антигена Т-лимфоцита взаимодействуют с соответствующим комплексом антиген-ГКГС на АПК. Судьба иммунного ответа определяется вторым, независимым от антигена сигналом (сигнал 2), который доставляется посредством костимулирующей молекулы Т-лимфоцита, которая взаимодействует с ее АПК-экспрессируемым лигандом. Этот второй сигнал может быть либо стимулирующим (положительная костимуляция), либо ингибирующим (отрицательная костимуляция или коингибирование). В отсутствие костимулирующего сигнала, или при наличии коингибиторного сигнала, активация Т-лимфоцита нарушается или прекращается, что может привести к состоянию антиген-специфической невосприимчивости (известной как анергия Т-лимфоцита) или может привести к апоптотической смерти Т-лимфоцита.

Пары костимулирующих молекул обычно состоят из лигандов, экспрессируемых на АПК, и их родственных рецепторов, экспрессируемых на Т-лимфоцитах. Прототипами пар лиганд/рецептор костимулирующих молекул являются В7/CD28 и CD40/CD40L. Семейство В7 состоит из структурно родственных белковых лигандов клеточной поверхности, которые могут обеспечивать стимулирующее или ингибирующее воздействие на иммунный ответ. Члены семейства В7 структурно родственны, с внеклеточным доменом, содержащим по меньшей мере один переменный или

константный домен иммуноглобулина.

Как положительные, так и отрицательные костимулирующие сигналы играют решающую роль в регуляции клеточно-опосредованных иммунных ответов, а молекулы, которые опосредуют эти сигналы, оказались эффективными мишенями для иммуномодуляции. На основе этих знаний было разработано несколько терапевтических подходов, которые охватывают нацеливание на костимулирующие молекулы, и было показано, что они полезны в профилактике и лечении рака путем включения или предотвращения выключения иммунных ответов у больных раком, и для профилактики и лечение аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, и также при отторжении при аллогенной трансплантации, в каждом случае путем выключения неконтролируемых иммунных ответов или индукции «сигнала выключения» посредством отрицательной костимуляции (или коингибирования) у субъектов с этими патологическими состояниями.

Манипуляция сигналами, доставляемыми лигандами В7, продемонстрировала потенциал в лечении аутоиммунных, воспалительных заболеваний и отторжения трансплантата. Терапевтические стратегии включают в себя блокирование костимуляции, используя моноклональные антитела к лиганду или рецептору костимулирующей пары, или используя растворимые гибридные белки, состоящие из костимулирующего рецептора, который может связывать и блокировать соответствующий лиганд. Другой подход заключается в индукции коингибирования, используя растворимый гибридный белок ингибиторного лиганда. Эти подходы основаны, по меньшей мере частично, на возможном устранение ауто- или аллореактивных Т-лимфоцитов (которые отвечают за патогенные процессы при аутоиммунных заболеваниях или трансплантации, соответственно), предположительно потому, что при отсутствии костимуляции (которая индуцирует гены выживания клеток) Т-лимфоциты становятся очень чувствительными к индукции апоптоза. Таким образом, новые агенты, которые способны модулировать костимулирующие сигналы без ущерба для способности иммунной системы защищаться от патогенов, очень полезны в лечении и профилактике таких патологических состояний.

Костимулирующие пути играют важную роль в развитии опухоли. Интересно, что опухоли, как было показано, избегают уничтожения иммунитетом препятствуя активации Т-лимфоцитов за счет ингибирования костимулирующих факторов в семействах В7-CD28 и ФНО, а также путем привлечения регуляторных Т-лимфоцитов, которые ингибируют

противоопухолевые ответы Т-лимфоцитов (см. Wang (2006), “Immune Suppression by Tumor Specific CD4⁺ Regulatory T cells in Cancer”, *Semin. Cancer. Biol.* 16:73-79; Greenwald, et al. (2005), “The B7 Family Revisited”, *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-48; Watts (2005), “TNF/TNFR Family Members in Co-stimulation of T Cell Responses”, *Ann. Rev. Immunol.* 23:23-68; Sadum, et al., (2007) “Immune Signatures of Murine and Human Cancers Reveal Unique Mechanisms of Tumor Escape and New Targets for Cancer Immunotherapy”, *Clin. Canc. Res.* 13(13): 4016-4025). Такие костимулирующие молекулы, экспрессируемые опухолью, стали привлекательными биомаркерами рака и могут служить в качестве антигенов, ассоциированных с опухолью (ААО). Кроме того, костимулирующие пути были идентифицированы как иммунологические контрольные точки, которые ослабляют иммунные ответы, зависящие от Т-лимфоцитов, как на уровне инициации, так и на уровне эффекторной функции в опухолевых метастазах.

За последнее десятилетие были разработаны агонисты и/или антагонисты различных костимулирующих белков для лечения аутоиммунных заболеваний, отторжения трансплантата, аллергии и рака. Например, CTLA4-Ig (абатацепт, Ogenzia®) одобрен для лечения РА (ревматоидный артрит), мутантный CTLA4-Ig (белатацепт, Nulojix®) для предотвращения острого отторжения трансплантата почки, и анти-CTLA4 антитело (ипилидумаб, Yervoy®) недавно одобрено для лечения меланомы. Были одобрены и другие регуляторы костимуляции, например, анти-PD-1 антитела от Merck (Keytruda®) и BMS (Opdivo®) были одобрены для лечения рака, а также проходят испытания для вирусных инфекций.

Однако, хотя монотерапия в виде ингибирующих контрольные точки антител продемонстрировала многообещающие результаты, ряд исследований (Ahmadzadeh et al., *Blood* 114:1537 (2009), Matsuzaki et al., *PNAS* 107(17):7875-7880 (2010), Fourcade et al., *Cancer Res.* 72(4):887-896 (2012) и Gros et al., *J. Clinical Invest.* 124(5):2246 (2014)), изучающих инфильтрирующиеся в опухоль лимфоциты (TIL), показали, что TIL обычно экспрессируют множество рецепторов контрольных точек. Более того, вероятно, что TIL, которые экспрессируют множество контрольных точек, на самом деле являются наиболее реагирующими на опухоль. Напротив, не реагирующие на опухоль Т-лимфоциты на периферии с большей вероятностью экспрессируют одну контрольную точку. Блокирование контрольной точки с помощью моноспецифических полноразмерных антител, вероятно, не является селективным в отношении отмены подавления

реагирующих на опухоль TIL по сравнению с аутоантиген-реактивными, одиночно экспрессирующими T-лимфоцитами, которые, как предполагается, вносят вклад в аутоиммунные токсические эффекты.

Одна интересная цель представляет собой PVRIg. PVRIg, также называемый относящимся к полиовирусным рецепторам белком, содержащим иммуноглобулиновый домен, Q6DKI7 или C7orf15, представляет собой белок с трансмембранным доменом длиной 326 аминокислот, с сигнальным пептидом (охватывающим аминокислоты 1-40), внеклеточным доменом (охватывающим аминокислоты 41-171), трансмембранным доменом (охватывающим аминокислоты 172-190) и цитоплазматическим доменом (охватывающим аминокислоты 191-326). PVRIg связывается с белком 2, относящимся к рецепторам полиовируса (PVLr2, также известным как нектин-2, CD112 или медиатор входа герпеса В, (HVEB) гликопротеин плазматической мембраны человека), партнером по связыванию PVRIg.

Еще одна интересная цель представляет собой TIGIT. TIGIT представляет собой коингибирующий рецептор, который экспрессируется на высоком уровне на эффекторных и регуляторных (Treg) CD4⁺ T-лимфоцитах, эффекторных CD8⁺ T-лимфоцитах и NK-клетках. Было продемонстрировано, что TIGIT ослабляет иммунный ответ путем: (1) прямого сигналинга, (2) индукции лигандного сигналинга, и (3) конкуренции с костимулирующим рецептором CD226 и нарушения его сигналинга (также известным как DNAM-1). Сигналинг TIGIT был наиболее хорошо изучен в NK-клетках, где было продемонстрировано, что взаимодействие с его родственным лигандом, рецептором полиовируса (PVR, также известным как CD155) напрямую подавляет цитотоксичность NK-клеток через его цитоплазматический домен ITIM. Было продемонстрировано, что нокаут гена TIGIT или блокада антителами взаимодействия TIGIT/PVR усиливают уничтожение NK-клеток *in vitro*, а также обостряют аутоиммунные заболевания *in vivo*. Помимо прямого воздействия на T-лимфоциты и NK-клетки, TIGIT может индуцировать PVR-опосредованный сигналинг в дендритных или опухолевых клетках, приводя к увеличению продукции противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ10. В T-лимфоцитах TIGIT также может ингибировать ответы лимфоцитов, нарушая гомодимеризацию костимулирующего рецептора CD226 и конкурируя с ним за связывание с PVR.

TIGIT на высоком уровне экспрессируется на лимфоцитах, включая

инфильтрирующиеся в опухоль лимфоциты (TIL) и Treg, которые проникают в различные типы опухолей. PVR также значительно экспрессируется в опухолях, что предполагает то, что сигнальная ось TIGIT-PVR может быть доминирующим механизмом ускользания от иммунного ответа при раке. Примечательно, что экспрессия TIGIT тесно коррелирует с экспрессией другого важного коингибирующего рецептора, PD1. TIGIT и PD1 совместно экспрессируются на TIL многочисленных опухолей человека и мыши. В отличие от TIGIT и CTLA4, ингибирование PD1 ответов T-лимфоцитов не включает конкуренцию за связывание лиганда с костимулирующим рецептором.

Соответственно, биспецифические антитела PVRIG/TIGIT, способные воздействовать на оба пути, являются привлекательной целью для терапии одним антителом. Такие антитела позволят нацеливаться на множество рецепторов контрольных точек и будут иметь терапевтическую ценность при лечении рака. Также предложены анти-PVRIG и анти-TIGIT антитела для использования, как описано в данном документе.

II. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соответственно, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое моновалентно связывает PVRIG человека и моновалентно связывает TIGIT, для применения в активации T-лимфоцитов для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое моновалентно связывает PVRIG человека и моновалентно связывает TIGIT, для применения в активации T-лимфоцитов и/или NK-клеток для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

- a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую:
 - i. первый переменный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-PVRIG антитела; и
 - ii. первый переменный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-PVRIG антитела;

при этом анти-PVRIG антитело выбирают из группы, состоящей из: CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503,

СНА.7.506, СНА.7.508, СНА.7.510, СНА.7.512, СНА.7.514, СНА.7.516, СНА.7.518, СНА.7.520.1, СНА.7.520.2, СНА.7.522, СНА.7.524, СНА.7.526, СНА.7.527, СНА.7.528, СНА.7.530, СНА.7.534, СНА.7.535, СНА.7.537, СНА.7.538.1, СНА.7.538.2, СНА.7.543, СНА.7.544, СНА.7.545, СНА.7.546, СНА.7.547, СНА.7.548, СНА.7.549, СНА.7.550, СНА.7.538.1.2, СРА.7.021, СРА.7.001, СРА.7.003, СРА.7.004, СРА.7.006, СРА.7.008, СРА.7.009, СРА.7.010, СРА.7.011, СРА.7.012, СРА.7.013, СРА.7.014, СРА.7.015, СРА.7.017, СРА.7.018, СРА.7.019, СРА.7.022, СРА.7.023, СРА.7.024, СРА.7.033, СРА.7.034, СРА.7.036, СРА.7.040, СРА.7.046, СРА.7.047, СРА.7.049, СРА.7.050, и СНА.7.518; и

- а) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

- а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен; и

- б) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. второй переменный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-TIGIT антитела; и

ii. второй переменный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-TIGIT антитела;

причем анти-TIGIT антитело выбирают из группы, состоящей из: СРА.9.086, СНА.9.547.18, СРА.9.018, СРА.9.027, СРА.9.049, СРА.9.057, СРА.9.059, СРА.9.083, СРА.9.089, СРА.9.093, СРА.9.101, СРА.9.103, СНА.9.536.1, СНА.9.536.3, СНА.9.536.4, СНА.9.536.5, СНА.9.536.6, СНА.9.536.7, СНА.9.536.8, СНА.9.560.1, СНА.9.560.3, СНА.9.560.4, СНА.9.560.5, СНА.9.560.6, СНА.9.560.7, СНА.9.560.8, СНА.9.546.1, СНА.9.547.1, СНА.9.547.2, СНА.9.547.3, СНА.9.547.4, СНА.9.547.6, СНА.9.547.7, СНА.9.547.8, СНА.9.547.9, СНА.9.547.13, СНА.9.541.1, СНА.9.541.3, СНА.9.541.4, СНА.9.541.5, СНА.9.541.6, СНА.9.541.7, и СНА.9.541.8.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

- a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую:
 - i. первый переменный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-PVRIG антитела; и
 - ii. первый переменный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-PVRIG антитела

при этом анти-PVRIG антитело выбирают из группы, состоящей из: СНА.7.518.4, СНА.7.518.1, гуманизированного СНА.7.518, гуманизированного СНА.7.524, гуманизированного СНА.7.530, гуманизированного СНА.7.538_1, гуманизированного СНА.7.538_2, СНА.7.502, СНА.7.503, СНА.7.506, СНА.7.508, СНА.7.510, СНА.7.512, СНА.7.514, СНА.7.516, СНА.7.518, СНА.7.520.1, СНА.7.520.2, СНА.7.522, СНА.7.524, СНА.7.526, СНА.7.527, СНА.7.528, СНА.7.530, СНА.7.534, СНА.7.535, СНА.7.537, СНА.7.538.1, СНА.7.538.2, СНА.7.543, СНА.7.544, СНА.7.545, СНА.7.546, СНА.7.547, СНА.7.548, СНА.7.549, СНА.7.550, СНА.7.538.1.2, СРА.7.021, СРА.7.001, СРА.7.003, СРА.7.004, СРА.7.006, СРА.7.008, СРА.7.009, СРА.7.010, СРА.7.011, СРА.7.012, СРА.7.013, СРА.7.014, СРА.7.015, СРА.7.017, СРА.7.018, СРА.7.019, СРА.7.022, СРА.7.023, СРА.7.024, СРА.7.033, СРА.7.034, СРА.7.036, СРА.7.040, СРА.7.046, СРА.7.047, СРА.7.049, и СРА.7.050 СНА.7.518; и

- b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую:
 - i. второй переменный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-TIGIT антитела; и
 - ii. второй переменный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-TIGIT антитела;

причем анти-TIGIT антитело выбирают из группы, состоящей из: СРА.9.086, СНА.9.547.18, СРА.9.018, СРА.9.027, СРА.9.049, СРА.9.057, СРА.9.059, СРА.9.083, СРА.9.086, СРА.9.089, СРА.9.093,

CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, и CHA.9.541.8.

В некоторых вариантах осуществления, первая антигенсвязывающая часть содержит:

- i. первую тяжелую цепь, содержащую VH-CH1-шарнир-CH2-CH3; и
- ii. первую легкую цепь, содержащую VL-CL, причем CL представляет собой константный домен либо каппа, либо лямбда антитела.

В некоторых вариантах осуществления, CH3 первой тяжелой цепи содержит аминокислотные замены S354C, E356D, M358L и T366W.

В некоторых вариантах осуществления, CL представляет собой каппа.

В некоторых вариантах осуществления, вторая антигенсвязывающая часть содержит:

- i. вторую тяжелую цепь, содержащую HC-CL-шарнир-CH2-CH3, причем CL представляет собой либо каппа, либо лямбда; и
- ii. вторую легкую цепь, содержащую VL-CH1.

В некоторых вариантах осуществления, CH3 второй тяжелой цепи содержит аминокислотные замены Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A и Y407V.

В некоторых вариантах осуществления, CL представляет собой лямбда.

В некоторых вариантах осуществления, CL представляет собой каппа.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

- a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен; и
- b) вторую анти-TIGIT антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. вторую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT~~TVTVSS~~; SEQ ID NO:1634); и

ii. вторую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPQQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO:1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

с) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен; и

d) вторую анти-TIGIT антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. вторую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.547.18 VH (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSY~~YAMDYWGQGT~~LVTVSS; SEQ ID NO:1664); и

ii. вторую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.7.518.1 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQ
GLEWMGYIYPYIGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID

NO:1539); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.1 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHF
W
GTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1544); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT
антигенсвязывающий домен.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое
антитело содержит:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-
PVRIG-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи,
содержащую CHA.7.518.4 VH
(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQ
GLEWMGYIYPYIGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID
NO:3179); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHF
W
GTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3180); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT
антигенсвязывающий домен.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое
антитело содержит:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-
PVRIG-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи,
содержащую CHA.7.518.1 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQ
GLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID

NO:1539); и

ii. первую переменную область легкой цепи,
содержащую CHA.7.518.1

(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFV
GTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1544); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-
связывающий домен, содержащий

i. первую переменную область тяжелой цепи,
содержащую CPA.9.086 VH

(EVQLVETGGGLIQPGRSLRSLCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKG
LEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTITVTVSS; SEQ ID

NO:1634); и

ii. первую переменную область легкой цепи,
содержащую CPA.9.086 VL

(QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAP
KLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAV
WDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO: 1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое
антитело содержит:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-
PVRIG-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи,
содержащую CHA.7.518.4 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQ
GLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID

NO:3179); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWDTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3180); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS; SEQ ID NO:1634); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.086 VL (QSALTQPRSASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO:1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.7.518.1 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSS; SEQ ID NO: 1539); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CHA.7.518.1 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPK LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWDTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1544); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-связывающий домен, содержащий:

- i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGL EWWATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGT LVTVSS; SEQ ID NO: 1664); и
- ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CHA.9.547.18 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSM AIWLSWYQQKPKAPK LLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQ SYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG-связывающий домен, содержащий:

- i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.7.518.4 VH (QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNINWVRQ APGQGLEWMGYIYPYIGGSGYA QKFQGRVTMTRDTSTSTVY MEL SSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGT LVTVSS; SEQ ID NO:3179); и
- ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL (DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRV SENIYDVLAWYQQKPKAPK LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFW GTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3180); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-связывающий домен, содержащий:

- i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.9.547.18 HC (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGL EWWATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED

TAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1664); и
ii. первую переменную область легкой цепи,
содержащую CHA.9.547.18 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMIAIWSWYQQKPKAPK
LLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQ
SYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело представляет собой гуманизованное антитело.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию, содержащую анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, как описано в данном документе.

Композиция нуклеиновых кислот, содержащая:

- a) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую первую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи, как описано в данном документе;
- b) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую первую легкую цепь или переменный домен легкой цепи, как описано в данном документе;
- c) третью нуклеиновую кислоту, кодирующую вторую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи, как описано в данном документе; и
- d) четвертую нуклеиновую кислоту, кодирующую вторую легкую цепь или переменный домен легкой цепи, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию векторов экспрессии, содержащую:

- a) первый вектор экспрессии, содержащий первую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе;
- b) второй вектор экспрессии, содержащий вторую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе;
- c) третий вектор экспрессии, содержащий третью нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе; и

d) четвертый вектор экспрессии, содержащий четвертую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию векторов экспрессии, содержащую:

- a) первый вектор экспрессии, содержащий первую и вторую нуклеиновые кислоты, как описано в данном документе; и
- b) второй вектор экспрессии, содержащий третью и четвертую нуклеиновые кислоты, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает клетку-хозяина, содержащую композицию векторов экспрессии, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ получения анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, включающий в себя:

- a) культивирование клетки-хозяина, как описано в данном документе, в условиях, при которых экспрессируется антитело; и
- b) извлечения антитела.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество Т-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество CTL пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации NK-клеток пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество NK-клеток пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации Th1-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество Th1-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ уменьшения или сокращения количества клеток, и/или активности по меньшей мере одного из регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ увеличения продукции интерферона- γ и/или секреции провоспалительных цитокинов у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного

лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающую часть, содержащую:

- i. первый переменный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-PVRIG антитела; и
- ii. первый переменный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-PVRIG антитела;

при этом анти-PVRIG антигенсвязывающую часть выбирают из группы, состоящей из: CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.518.1; CHA.7.538.1.2 и CHA.7.518.4; и

б) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен, при этом анти-TIGIT антигенсвязывающий домен из антитела, как показано на Фиг. 24 и 41, и, в частности, на Фиг. 24А-24ЕЕ.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен, при этом анти-PVRIG антигенсвязывающий домен из антитела, как показано на Фиг. 35; и

б) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT

антигенсвязывающий домен, содержащий:

- i. второй вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-TIGIT антитела; и
- ii. второй вариабельный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-TIGIT антитела;

причем анти-TIGIT антигенсвязывающий домен выбирают из группы, состоящей из: CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, CHA.9.541.8, и CHA.9.547.18.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-PVRIG антитело, содержащее:

- i) тяжелую цепь или вариабельный домен тяжелой цепи, что содержит vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из следующей последовательности:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE
WMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA
REDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:3179),

и

- ii) легкую цепь или вариабельный домен легкой цепи, что содержит vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 из следующей последовательности:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI
YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQG
TKLEIK (SEQ ID NO:3180).

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-TIGIT антитело, содержащее:

- i) тяжелую цепь или вариабельный домен тяжелой цепи, что содержит vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из следующей последовательности:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEW
 VATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
 WLLSYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1664),

и

ii) легкую цепь или переменный домен легкой цепи, что содержит v1CDR1, v1CDR2 и v1CDR3 из следующей последовательности:

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIY
 KASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGT
 KLEIK (SEQ ID NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG антитело содержит:

а) Тяжелую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEW
 MGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYC
 AREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL
 GTKTYTCNVDHKPSNTKVKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPCQDELTKNQSLSWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 GK; SEQ ID NO:3175); и

б) легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL

(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYE
 ATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQG
 TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC; SEQ ID NO: 3362).

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию, содержащую анти-PVRIG антитело согласно тому, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает

композицию нуклеиновых кислот, содержащую:

- i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи, как описано в данном документе; и
- ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь или переменный домен легкой цепи, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию, содержащую анти-TIGIT антитело, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию нуклеиновых кислот, содержащую:

- i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи, как описано в данном документе; и
- ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь или переменный домен легкой цепи, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию векторов экспрессии, содержащую:

- i) первый вектор экспрессии, содержащий первую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе; и
- ii) второй вектор экспрессии, содержащий вторую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе.

Вектор экспрессии, содержащий:

- i) первую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе; и
- ii) вторую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает композицию векторов экспрессии, содержащую:

- i) первый вектор экспрессии, содержащий первую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе; и
- ii) второй вектор экспрессии, содержащий вторую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает вектор экспрессии, содержащий:

- i) первую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе; и
- ii) вторую нуклеиновую кислоту, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает клетку-хозяина, содержащую вектор экспрессии или композицию векторов, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ производства анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, включающий в себя:

- i) культивирование клетки-хозяина, как описано в данном документе, в условиях, при которых экспрессируется антитело; и
- ii) извлечение антитела.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество Т-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество CTL пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации NK-клеток пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество NK-клеток пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации Th1-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество Th1-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ уменьшения или сокращения количества клеток, и/или активности по меньшей мере одного из регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ увеличения продукции интерферона- γ и/или секреции провоспалительных цитокинов у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

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

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-PVRIG антитело, как описано в данном документе, и анти-PD-1 антитело.

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

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело, как описано в данном документе, и анти-PD-1 антитело.

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

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело, как описано в данном документе, и анти-PVRIG антитело, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело, как описано в данном документе, анти-PVRIG антитело и анти-PD-1 антитело.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT, анти-PVRIG антитело, как описано в данном документе, и анти-PD-1 антитело.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT, как описано в данном документе, анти-PVRIG антитело, как описано в данном документе, и анти-PD-1 антитело.

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

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество Т-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) пациента, включающий в себя введение

пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество CTL пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ активации Th1-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе, при этом активируют подмножество Th1-лимфоцитов пациента.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ уменьшения или сокращения количества клеток, и/или активности по меньшей мере одного из регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ увеличения продукции интерферона- γ и/или секреции провоспалительных цитокинов у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы, герминогенных опухолей яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-клеточного

лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

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

III. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 иллюстрирует последовательности PVRIG человека (показаны две разные метиониновые точки старта, а также полноразмерная последовательность). Сигнальный пептид подчеркнут, ECD подчеркнут дважды. PVRIG, также называемый относящимся к полиовирусным рецепторам белком, содержащим иммуноглобулиновый домен, Q6DKI7 или C7orf15, относится к аминокислотным и нуклеотидным последовательностям, указанным под идентификатором доступа RefSeq NP_076975, показанном на Фиг. 1.

Фиг. 2 иллюстрирует последовательность белка 2, относящегося к рецепторам полиовируса (PVLR2, также известного как нектин-2, CD112 или медиатор входа герпесвируса В (HVEB)), партнера по связыванию PVRIG. PVLR2 представляет собой гликопротеин плазматической мембраны человека.

Фиг. 3А-3С показывают последовательности CDR для Fab, которые, как было установлено, успешно блокируют взаимодействие PVRIG с его партнером по взаимодействию - PVRL2.

Фиг. 4А-4АА показывают аминокислотные последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепи, полноразмерных тяжелых и легких цепей, и CDR переменных доменов тяжелой и легкой цепи для перечисленных последовательностей анти-PVRIG СРА человека согласно данному изобретению, которые связывают PVRIG и блокируют связывание PVRIG и PVLR2.

Фиг. 5А-5Н иллюстрируют аминокислотные последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепи, полноразмерных тяжелых и легких цепей, и CDR переменных доменов тяжелой и легкой цепи для восьми последовательностей анти-PVRIG СРА человека согласно данному изобретению, которые связывают PVRIG, но не блокируют связывание PVRIG и PVLR2.

Фиг. 6А-6G иллюстрируют CDR для всех созданных последовательностей анти-

PVRIG CPA антител, которые связывают PVRIG, включая те, которые не блокируют связывание PVRIG и PVLR2.

Фиг. 7А-7АЕ иллюстрируют переменные тяжелые и легкие цепи, а также последовательности vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 каждого из перечисленных антител СНА согласно данному изобретению, СНА.7.502, СНА.7.503, СНА.7.506, СНА.7.508, СНА.7.510, СНА.7.512, СНА.7.514, СНА.7.516, СНА.7.518, СНА.7.520.1, СНА.7.520.2, СНА.7.522, СНА.7.524, СНА.7.526, СНА.7.527, СНА.7.528, СНА.7.530, СНА.7.534, СНА.7.535, СНА.7.537, СНА.7.538.1, СНА.7.538.2, СНА.7.543, СНА.7.544, СНА.7.545, СНА.7.546, СНА.7.547, СНА.7.548, СНА.7.549, СНА.7.550, и СНА.7.518.4 (они включают в себя последовательности переменных доменов тяжелых и легких цепей из мышиных последовательностей (из Гибридом).

Фиг. 8А-8D иллюстрируют последовательности vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 каждого из перечисленных антител CPA согласно данному изобретению, CPA.7.001-CPA.7.050 представляют собой последовательности человека (из фагового дисплея).

Фиг. 9А-9С иллюстрируют последовательности IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека.

Фиг. 10 иллюстрирует ряд фрагментов ECD PVRIG человека.

Фиг. 11А-11И иллюстрируют сопоставление гуманизованных последовательностей пяти антител СНА.

Фиг. 12А-12Е иллюстрируют сопоставление гуманизованных последовательностей пяти антител СНА.

Фиг. 13 показаны схемы комбинирования гуманизованных VH и VL СНА антител Фиг. 11А-11И и Фиг. 12А-12Е. «ChimVH» и «chimVL» представляют собой последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепей мыши, присоединенные к константному домену IgG человека.

Фиг. 14А-14ВХ иллюстрируют ряд последовательностей PVRIG и других последовательностей, которые находят применение в изобретении.

Фиг. 15А и 15В иллюстрируют переменные домены тяжелой и легкой цепей, а также последовательности vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 каждого из перечисленных антител СНА согласно данному изобретению, СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СНА.7.538.1.2.Н4(S241P).

Фиг. 16А-16Е иллюстрируют четыре гуманизованные последовательности для

каждого из СНА.7.518, СНА.7.524, СНА.7.530, СНА.7.538_1 и СНА.7.538_2. Все гуманизированные антитела содержат замену Н4(S241P). Обратите внимание, что легкая цепь для СНА.7.538_2 такая же, как для СНА.7.538_1. «Н1» каждого - это «замена CDR» без каких-либо изменений в каркасе человека. Последующие последовательности меняют изменения каркаса, показанные более крупным жирным шрифтом. Последовательности CDR выделены жирным шрифтом. Определения CDR представляют собой AbM из веб-сайта www.bioinf.org.uk/abs/. Человеческие последовательности зародышевой линии и соединяющие последовательности получены из IMGT® - международной информационной системы ImMunoGeneTics® www.imgt.org (основатель и директор: Мари-Поль Лефранк, Монпелье, Франция). Нумерация остатков показана как последовательная (seq) или согласно Чотиа с веб-сайта www.bioinf.org.uk/abs/ (AbM). «b» обозначает погруженную боковую цепь; «p» обозначает частично погруженную; «i» обозначает боковую цепь в интерфейсе между доменами VH и VL. Различия в последовательностях между таковыми зародышевой линии человека и мыши отмечены звездочкой (*). Возможные дополнительные мутации в каркасах указаны ниже в последовательности. Возможные изменения в последовательностях CDR указаны под каждой последовательностью CDR, как обозначено на Фиг. (№ замены дезамидирования: Q/S/A; они могут предотвратить дезамидирование аспарагина (N). @ замены окисления триптофана: Y/F/H; они могут предотвратить окисление триптофана; @ замены окисления метионина: L/F/A).

Фиг. 17A-17C иллюстрируют сравнение гуманизированных последовательностей трех антител СНА: СНА.7.518, СНА.7.538.1 и СНА.7.538.2.

Фиг. 18 иллюстрирует схемы для комбинирования гуманизированных VH и VL антител СНА. «ChimVH» и «chimVL» представляют собой последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепей мыши, присоединенные к константному домену IgG человека.

Фиг. 19. Выравнивание последовательностей ортологов PVRIG. Выровненные последовательности внеклеточного домена PVRIG человека, яванского макака, мартышки и макака резус. Различия между человеком и яванским макаком выделены желтым цветом.

Фиг. 20A-20D иллюстрируют аминокислотные последовательности и нуклеотидную последовательность для переменных доменов тяжелой цепи (A и B,

соответственно), а также аминокислотные последовательности и нуклеотидную последовательность переменных доменов легкой цепи (С и D, соответственно) для АВ-407 (ВОJ -5G4-F4).

Фиг. 21А и 21В иллюстрируют аминокислотные последовательности константных доменов IgG1 (с некоторыми подходящими аминокислотными заменами), IgG2, IgG3, IgG4, IgG4 человека с вариантом шарнира, который находит конкретное применение в данном изобретении, и константных доменов легких цепей каппа и лямбда.

Фиг. 22 иллюстрирует последовательности ECD TIGIT человека и яванского макака (называемого яван.) и белков ECD PVR человека.

Фиг. 23А-23D иллюстрируют последовательности анти-TIGIT антител. Если не указано иное, для CDR используется нумерация IMGT (включая антитела из перечня последовательностей).

Фиг. 24А-24SSSS иллюстрируют последовательности многочисленных анти-TIGIT антител для использования в биспецифических антителах согласно данному изобретению.

Фиг. 25 иллюстрирует схему типичного варианта осуществления биспецифического антитела с использованием технологии CrossMab (MAbs. 2016 Aug-Sep; 8(6): 1010–1020) и технологии «выступы в отверстиях» (Nat Biotechnol. 1998 Jul;16(7):677-81).

На Фиг. 26 представлены последовательности тяжелой и легкой цепей для каждого плеча биспецифического антитела СНА.7.518.1.Н4(S241P)/CPA.9.086. Переменные домены выделены курсивом. CDR окрашены в красный цвет. Мутации в доменах Fc показаны жирным шрифтом и подчеркнуты.

На Фиг. 27 представлены сенсограммы ППР (черные линии) (А) связывания TIGIT человека с захваченным на двух независимых поверхностях TIGIT-PVRIG биспецифическим антителом и (В) связывания PVRIG человека с захваченным на двух независимых поверхностях TIGIT-PVRIG биспецифическим антителом. Красные линии как на (А), так и на (В) - это общее соответствие сенсограмм простой модели кинетического связывания 1:1. Диапазон концентраций TIGIT составлял 362 пМ-88 нМ, а диапазон концентраций PVRIG составлял 460 пМ-112 нМ. Поскольку не было достаточных данных по затуханию сигнала диссоциации через 15 минут с антигеном TIGIT, k_d произвольно считали постоянным - $1e^{-5} c^{-1}$ для общего соответствия. При постоянном значении k_d для взаимодействия TIGIT с биспецифическим антителом величина

ка составила как $3,9e^6 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ с соотношением k_d/k_a , дающим $K_d = 2,6 \text{ пМ}$. Константы связывания для взаимодействия PVRIG с биспецифическим антителом составили $k_a = 1,3e^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, $k_d = 2,4e^4 \text{ c}^{-1}$, и $K_d = 187 \text{ пМ}$.

Фиг. 28 иллюстрирует «сэндвич-анализ» ППР, демонстрирующий одновременное связывание TIGIT человека и PVRIG человека с анти-TIGIT-PVRIG биспецифическим антителом. Сначала вводят биспецифическое антитело (А) поверх TIGIT человека, ковалентно иммобилизованного на чипе биосенсора. Затем PVRIG человека вводят (В) поверх биспецифического антитела, связанного с TIGIT.

Фиг. 29 иллюстрирует характеристики pp65-специфических CD8^+ Т-лимфоцитов. А) МКПК активировали пептидом pp65_(495 – 503), ИЛ-2 и ИЛ-7 в течение 11 дней. Была выполнена проточная цитометрия для оценки процента pp65-реактивных Т-лимфоцитов и экспрессии PVRIG, TIGIT, и PD-1. Показаны репрезентативная иерархия гейтирования (gating hierarchy) от 1 донора и репрезентативное окрашивание тетрамера от двух доноров. Слева направо, лимфоциты гейтировали с помощью прямого светорассеяния (FSC)/бокового светорассеяния (SSC) (вверху слева), и живых $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ -положительных клеток. Определяли процент клеток, связывающих pp65-тетрамер HLA-A201 в $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ -положительной популяции, и показаны данные для 2 доноров. В. Экспрессию PVRIG, TIGIT и PD-1 на pp65-реактивных Т-лимфоцитах оценивали с помощью проточной цитометрии. Число в верхнем правом углу обозначает СИФг интересующей цели относительно изотипного контроля.

Фиг. 30 иллюстрирует эффект блокады ингибиторного рецептора на CD8 Т-лимфоцитах, реактивных в отношении ЦМВ pp65, при ко-культивировании с линией раковых клеток Mel-624 pp65. Т-лимфоциты, реактивные в отношении ЦМВ pp65, для 2-ух доноров, Донора 4 (А) и Донора 72 (В) ко-культивировали с модифицированной клеточной линией Mel-624 опухолевых клеток, эктопически экспрессирующих pp65 в присутствии СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086 по отдельности или в комбинации, СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb или изотипным контролем IgG человека в течение 18 часов. Среды испод клеток анализировали на секрецию цитокинов. Цифры над столбиками указывают % изменения относительно изотипного контроля. Гистограммы демонстрируют среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение для ИФН- γ (N=2).

На Фиг. 31 представлено дозозависимое титрование блокады ингибиторного рецептора на ЦМВ pp65-реактивных CD8 Т-лимфоцитах при ко-культивировании с

линией раковых клеток Mel-624 pp65. Т-лимфоциты, реактивные в отношении ЦМВ pp65, для 2-ух доноров, Донора 4 (А) и Донора 72 (В) ко-культивировали с модифицированной клеточной линией Mel-624 опухолевых клеток, эктопически экспрессирующих pp65 в присутствии СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086 по отдельности или в комбинации, СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 VsAb или изотипным контролем IgG человека в течение 18 часов. Для каждого антитела использовали 10-точечную серию 4-кратных разведений, начиная с 20 мкг/мл. Среды испод клеток анализировали на секрецию цитокинов. Приведены значения EC_{50} (нМ) для комбинированной блокады с использованием СНА.7.518.1.Н4 (S241P) и СРА.9.086, а также для обработок биспецифическими антителами. Репрезентативные данные (N=2).

На Фиг. 32 представлен обзор стратегий гетеродимеризации Fc для использования в генерации биспецифических антител, пригодных для биспецифических антител согласно данному изобретению. (См., Godar, et. al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(3):251-276 (2018).)

На Фиг. 33 представлен обзор форматов асимметричных биспецифических антител, пригодных для биспецифических антител согласно данному изобретению. (См., Brinkmann and Kontermann, *The making of bispecific antibodies*, MAbs, 9(2): 182–212 (2017).)

На Фиг. 34 представлен обзор форматов симметричных биспецифических антител, пригодных для биспецифических антител согласно данному изобретению. (См., Brinkmann and Kontermann, *The making of bispecific antibodies*, MAbs, 9(2): 182–212 (2017).)

На Фиг. 35 представлены дополнительные анти-PVRIG антитела для использования в биспецифических антителах согласно данному изобретению.

На Фиг. 36 представлены сенсограммы ППР (черные линии) связывания PVRIG человека с захваченными биспецифическими и моноспецифическими антителами PVRIG. Красные линии в обоих случаях представляют собой общее соответствие сенсограмм простой модели кинетического связывания 1:1. Диапазон концентраций PVRIG составлял 460-112 нМ. (А) СНА.7.518.4-Н4 отверстие+СНА.9.547.18-Н4 CrossMab выступ, (В) СНА.7.518.4-Н4 отверстие+СРА.9.086-CrossMab Н4 выступ, (С) СНА.7.518.4-Н4 отверстие+СРА.9.086 scFv (VL-VH)-Н4 выступ, (D) СНА.7.518.4-Н4 отверстие+СРА.9.086 scFv (VH-VL)-Н4 выступ, (E) СРА.9.086 scFv (VH-VL) Н4 var1+СНА.7.518.1 Fab Н4 var2,

(F) CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1+CPA.9.086 Fab H4 var2, (G) CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.4 Fab H4 var2, (H) CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) H4 var1+CHA.9.547.18 Fab H4 var2, (I) CHA.7.518.1 H4, (I) (J) Synagis H4. Аффинности связывания оценивали из расчета отношения k_d/k_a (K_d) для каждого антитела и представлены на Фиг. 38.

На Фиг. 37 представлены сенсограммы ППР (черные линии) связывания TIGIT человека с захваченными биспецифическими и моноспецифическими антителами TIGIT. Красные линии представляют собой общее соответствие сенсограмм простой модели кинетического связывания 1:1. Диапазон концентраций TIGIT составлял 362-88 нМ. (A) CHA.7.518.4-H4 отверстие+CHA.9.547.18-H4 CrossMab выступ, (B) CHA.7.518.4-H4 отверстие+CPA.9.086-CrossMab H4 выступ, (C) CHA.7.518.4-H4 отверстие+CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 выступ, (D) CHA.7.518.4-H4 отверстие+CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 выступ, (E) CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.1 Fab H4 var2, (F) CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1+CPA.9.086 Fab H4 var2, (G) CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.4 Fab H4 var2, (H) CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) H4 var1+CHA.9.547.18 Fab H4 var2, (I) CPA.9.086 H4, (J) Synagis H4. Аффинности связывания оценивали из расчета отношения k_d/k_a (K_d) для каждого антитела и представлены на Фиг. 39.

На Фиг. 38 представлены аффинности связывания PVRIG биспецифических и моноспецифических антител, определенные с помощью ППР.

На Фиг. 39 представлены аффинности связывания TIGIT биспецифических и моноспецифических антител, определенные с помощью ППР.

На Фиг. 40 представлены дополнительные анти-PVRIG антитела для использования в биспецифических антителах согласно данному изобретению. Текст красным шрифтом обозначает аминокислотные замены, а () обозначает делецию относительно эталонной аминокислотной последовательности IgG4 человека. Подчеркнутый текст обозначает CDR. Текст, выделенный серым цветом, обозначает домены Fc.

На Фиг. 41 представлены дополнительные анти-TIGIT антитела для использования в биспецифических антителах согласно данному изобретению. Текст красным шрифтом обозначает аминокислотные замены, а () обозначает делецию относительно эталонной аминокислотной последовательности IgG4 человека. Подчеркнутый текст обозначает CDR. Текст, выделенный серым цветом, обозначает домены Fc.

На Фиг. 42 представлена схема иллюстративного формата биспецифического антитела CrossMab, который имеет одно традиционное плечо антитела и другое, в котором константные домены тяжелой цепи и легкой цепи поменяны местами. Аминокислотные замены для формата «выступ в отверстие» указаны в соответствии с нумерацией Eu IgG1 человека.

На Фиг. 43 представлена схема иллюстративного формата биспецифического антитела «откупориватель», который имеет одно традиционное плечо антитела и одно плечо из слитых scFv-Fc. Аминокислотные замены для формата «выступ в отверстие» указаны в соответствии с нумерацией Eu IgG1 человека.

На Фиг. 44 представлена схема иллюстративного формата биспецифического антитела «откупориватель», который имеет одно традиционное плечо антитела и одно плечо из слитых scFv-Fc. Аминокислотные замены для формата «изоволюметрическая гетеродимеризация» указаны в соответствии с нумерацией Eu IgG1 человека. Указаны дополнительные замены, которые способствуют снижению связывания FcγR.

На Фиг. 45 представлены данные, касающиеся экспрессии и очистки анти-PVRIG-TIGIT биспецифических антител, содержания мономера и % правильно собранного биспецифического антитела, как определено с помощью ЖХ-МС после стадии аффинной хроматографии MabSelect Sure и эксклюзионной хроматографии (если % мономера был меньше чем 95% согласно данным аффинной хроматографии).

На Фиг. 46 представлены данные, касающиеся скрининговых анализов ЦМВ для скрининга анти-PVRIG-TIGIT биспецифического антитела на Т-лимфоцитах от трех разных доноров, проведенного при совокупной концентрации антител 10 мкг/мл для одной обработки.

На Фиг. 47 представлены примеры проточной цитометрии экспрессии PVRIG, TIGIT и лиганда PD-1 (PVR, PVRL2 и PD-L1, соответственно) на рекомбинантных клеточных линиях CHO, используемых в клеточных анализах.

На Фиг. 48 представлены примеры проточной цитометрии уровней экспрессии PVRIG, TIGIT и PD-1 в Т-лимфоцитах от трех разных доноров.

На Фиг. 49 представлены данные связывания ИФА, демонстрирующие одновременное связывание PVRIG и TIGIT с различными анти-PVRIG-TIGIT антителами с использованием плашки, покрытой PVRIG, и детектирования связанных антител с использованием биотинилированных TIGIT-His и стептавидин-HRP.

На Фиг. 50 представлены данные связывания ИФА, демонстрирующие одновременное связывание TIGIT и PVRIg с различными анти-PVRIg-TIGIT антителами с использованием плашки, покрытой TIGIT, и детектирования связанных антител с использованием биотинилированных PVRIg-His и стептавидин-HRP.

На Фиг. 51 представлены данные ЕС-50 для данных анализа ИФА, представленных на Фиг. 49 и 50.

На Фиг. 52 представлены иллюстративные данные о стабильности биспецифических антител в множестве форматов, как оценено с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии (ДСФ), и образовании агрегатов после удержания низкого рН, и 3 циклов замораживания и оттаивания.

На Фиг. 53 представлена оценка стабильности различных биспецифических форматов. Были проведены тесты для имитации вирусной инактивации путем выдерживания антител при рН 3 в течение разного времени, и для стресс-теста путем выполнения 3 последовательных циклов замораживания/оттаивания. Изменения относительного количества тяжелой цепи (scFv или Fab-содержащей) (А), легкой цепи (В) в восстанавливающих условиях или интактной молекулы (С) в невосстанавливающих условиях (КЭ-ДСН, капиллярный электрофорез в присутствии додецилсульфат натрия), и с низкой молекулярной массой, высокой молекулярной массой, и содержания мономеров (ЭХ-СВЭЖХ) (D). Данные представлены как изменение от точки T=0.

На Фиг. 54А представлен анализ ко-культивирования *in vitro* с CD8+ Т-лимфоцитами, специфическими к ЦМВ человека, от трех доноров (донор 4, донор 210 и донор 234), которые использовались для оценки эффекта анти-TIGIT антител (CPA.9.086 и CHA.9.547.18) и анти-PVRIg антител (CHA.7.518.1, CHA.7.518.4) на секрецию антиген-специфических цитокинов либо по отдельности, либо в комбинации или в виде биспецифических антител. Целевая линия клеток, использованная в анализе, представляла собой линию клеток меланомы 624 (Mel-624), экспрессирующих HLA-A2 + PVRL2 + PVR+, которая была модифицирована для эктопической экспрессии pp65. Затем клетки промывали и высевали в концентрации 75000 клеток/лунка в 96-луночные круглодонные плашки, обработанные тканевой культурой. В каждую лунку добавляли 15000 CD8+ Т-лимфоцитов человека. Указанные антитела против человеческих PVRIg, TIGIT или hIgG4 изотипического контроля добавляли в концентрации 1 мкг/мл. Совместные культуры инкубировали при 37 °C с 5% CO₂ в течение 24 часов. Количество ИФН-γ человека в

супернатанте ко-культуры измеряли с помощью проточной цитометрии с применением LEGENDplex IFN bead assay (BD Biosciences). Указан процент увеличения секреции ИФН γ для каждого антитела по сравнению с изотипом hIgG4 (n=2 эксперимента, показаны репрезентативные результаты из 1 эксперимента). (A) CHA.7.518.4-H4 отверстие+CPA.9.086-CrossMab H4 выступ, (B) CHA.7.518.4-H4 отверстие+CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 выступ, (C) CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1+CHA.7.518.1 Fab H4 var2, (D) CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1+CPA.9.086 Fab H4 var2, (E) CHA.7.518.1 H4, (F) CPA.9.086 H4, (G) CHA.7.518.1 H4, (H) CPA.9.086 H4, (I) Synagis H4.

На Фигуре 54В представлена сводная информация по двум повторностям анализа ЦМВ, выполненным с различным увеличением количества донорских клеток.

IV. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

A. Обзор

Данное изобретение предлагает ряд полезных анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител, для применения в лечение рака, в частности. Рак можно рассматривать как неспособность пациента распознавать и устранять раковые клетки. Во многих случаях эти трансформированные (например, раковые) клетки противодействуют иммунному надзору. Существуют естественные механизмы контроля, которые ограничивают активацию Т-лимфоцитов в организме для предотвращения неограниченной активности Т-лимфоцитов, которые могут использоваться раковыми клетками для уклонения или подавления иммунного ответа. Цель иммунотерапии - восстановить способность иммунных эффекторных клеток, особенно Т-лимфоцитов, распознавать и устранять рак. Область иммуноонкологии, которую иногда называют «иммунотерапией», быстро развивается, и в последнее время одобрено несколько антител, ингибирующих Т-лимфоциты, таких как Ервой, Кейтруда и Опдиво. Эти антитела обычно называют «ингибиторами контрольных точек», поскольку они блокируют обычно негативные регуляторы Т-клеточного иммунитета. Как правило, считается, что различные иммуномодулирующие сигналы, как костимулирующие, так и коингибирующие, могут применяться для получения оптимального антигенспецифического иммунного ответа. В целом, эти моноклональные антитела связываются с белками-ингибиторами контрольных точек, такими как CTLA-4 и PD-1, которые в нормальных условиях предотвращают или подавляют активацию

цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL). За счет ингибирования белка контрольной точки, например, в результате применения антител, которые связывают эти белки, может быть достигнут повышенный противоопухолевый ответ Т-лимфоцитов. То есть эти раковые белки контрольной точки подавляют иммунный ответ; когда белки блокируются, например, с помощью антител к белку контрольной точки, иммунная система активируется, что приводит к иммуностимуляции и возникает возможность лечить такие патологии, как рак и инфекционные заболевания.

Данное изобретение направлено на использование биспецифических антител к дополнительным белкам контрольной точки, PVRIG и TIGIT. «PVRIG» экспрессируется на клеточной поверхности NK- и Т-клеток и имеет несколько сходств с другими известными иммунными контрольными точками. Идентификация и способы, используемые для демонстрации того, что PVRIG является рецептором контрольной точки, обсуждаются в WO2016/134333, специально включенной в данный документ посредством ссылки. В данном документе предложены анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела к PVRIG человека, что блокируют взаимодействие и/или связывание PVLR2. Когда PVRIG связан своим лигандом (PVRL2), продуцируется ингибирующий сигнал, который действует для ослабления иммунного ответа NK- и Т-клеток против целевой клетки, то есть аналогично PD-1/PDL1). Блокирование связывания PVRL2 с PVRIG отключает этот ингибирующий сигнал PVRIG и в результате модулирует иммунный ответ NK- и Т-клеток. Использование антитела против PVRIG, которое блокирует связывание с PVRL2, является терапевтическим подходом, который усиливает уничтожение раковых клеток NK и Т-клетками. Были созданы блокирующие антитела, которые связывают PVRIG и блокируют связывание его лиганда - PVRL2.

Аналогичным образом, было показано, что TIGIT также имеет атрибуты рецептора контрольной точки, и данное изобретение предлагает анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые блокируют взаимодействие и/или связывание TIGIT с PVR. Когда TIGIT связан своим лигандом (PVR), продуцируется ингибирующий сигнал, который действует для ослабления иммунного ответа NK- и Т-клеток против целевой клетки (то есть аналогично PD-1/PDL1). Блокирование связывания PVR с TIGIT отключает этот ингибирующий сигнал TIGIT и в результате модулирует иммунный ответ NK- и Т-клеток. Использование антитела против

TIGIT, которое блокирует связывание с PVR, является терапевтическим подходом, который увеличивает уничтожение раковых клеток НК и Т-клетками. Были созданы блокирующие антитела, которые связывают TIGIT и блокируют связывание его лиганда, PVR.

Кроме того, данное изобретение предлагает анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела для применения в лечении рака.

В. Определения

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

Используемые в данном документе определения домена IgG соответствуют эталонным последовательностям IMGT (www.IMGT.org).

В данном контексте под «абляцией» подразумевается снижение или устранение активности. В некоторых вариантах осуществления, полезно удалить активность из константных доменов антител. Так, например, «устранение связывания Fc γ R» означает, что аминокислотный вариант Fc-области характеризуется меньше чем 50% изначального связывания по сравнению с Fc-областью, не содержащей специфического варианта, с потерей меньше чем 70-80-90-95-98% активности, что является предпочтительным, и, как правило, активностью ниже уровня детектируемого связывания в анализе Biacore. Как показано на Фиг. 21, одним из вариантов абляции в константной области IgG1 является вариант N297A, который удаляет нативный сайт гликозилирования и значительно снижает связывание Fc γ RIIIa и, таким образом, снижает антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ).

Под «антигенсвязывающим доменом» или «ABD» в данном документе подразумевается набор из шести определяющих комплементарность областей (CDR), которые, когда они присутствуют в качестве части полипептидной последовательности, специфически связывают целевой антиген, как обсуждается в данном документе. Таким образом, «домен, связывающий антиген TIGIT» связывает антиген TIGIT (последовательность которого приведена на Фиг. 22), как указано в данном документе. Таким образом, «домен, связывающий антиген PVRIG» связывает антиген PVRIG (последовательность которого приведена на Фиг. 1), как указано в данном документе. Как известно в данной области техники, эти CDR, как правило, присутствуют в виде первого

набора CDR вариабельной области тяжелой цепи (vhCDR или V_H CDR) и второго набора CDR вариабельной области легкой цепи (vlCDR или V_L CDR), каждый из которых содержит три CDR: vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3 для тяжелой цепи и vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 для легкой. CDR присутствуют в вариабельных доменах тяжелой цепи и вариабельных доменах легкой цепи соответственно и вместе образуют Fv-область. Таким образом, в некоторых случаях шесть CDR антигенсвязывающего домена образуются вариабельной тяжелой и вариабельной легкой цепью. В формате «Fab», в набор из 6 CDR входят две разные полипептидные последовательности: вариабельный домен тяжелой цепи (vh или V_H ; содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3) и вариабельный домен легкой цепи (vl или V_L ; содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3), при этом C-конец домена vh присоединен к N-концу домена CH1 тяжелой цепи, а C-конец домена vl присоединен к N-концу константного домена легкой цепи (и, таким образом, образуя легкую цепь). Фраза «антигенсвязывающая часть» может включать ABD или быть синонимом ABD.

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

Под термином «аминокислотная замена» или «замена» в данном документе подразумевается замена аминокислоты в конкретной позиции в родительской полипептидной последовательности на другую аминокислоту. В частности, в некоторых вариантах осуществления, замена представляет собой аминокислоту, которая не встречается в природе в конкретной позиции, либо не встречается в природе в организме, либо в любом организме. Например, замена N297A относится к варианту полипептида, в данном случае к Fc варианту, в котором аспарагин в позиции 297 заменен аланином. Для ясности, белок, который был сконструирован для изменения нуклеотидной кодирующей последовательности, но не для изменения исходной аминокислоты (например, замена CGG (кодирующего аргинин) на CGA (все еще кодирующего аргинин) для повышения

уровня экспрессии в организме хозяина), не является «аминокислотной заменой»; то есть, несмотря на создание нового гена, кодирующего тот же белок, если белок имеет ту же аминокислоту в конкретной позиции, с которой он был изначально, то это не аминокислотная замена.

Под термином «вставка аминокислоты» или «вставка», в контексте данного документа, подразумевается добавление аминокислотной последовательности в конкретной позиции в последовательности родительского полипептида. Например, -233E или 233E обозначает вставку глутаминовой кислоты после позиции 233 и перед позицией 234. Кроме того, -233ADE или A233ADE обозначает вставку AlaAspGlu после позиции 233 и перед позицией 234.

Под термином «делеция аминокислоты» или «делеция», в контексте данного документа, подразумевается удаление аминокислотной последовательности в конкретной позиции в последовательности родительского полипептида. Например, E233- или E233#, E233() или E233del обозначает делецию глутаминовой кислоты в позиции 233. Кроме того, EDA233- или EDA233# обозначает делецию последовательности GluAspAla, которая начинается в позиции 233.

Под термином «вариантный белок» или «вариант белка» или «вариант», в контексте данного документа, подразумевается белок, который отличается от родительского белка, по меньшей мере, одной аминокислотной модификацией. Вариант белка может относиться к самому белку, композиции, содержащей белок, или к аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Предпочтительно, вариант белка имеет по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с исходным белком, например, от около одной до около семидесяти аминокислотных модификаций, и предпочтительно от около одной до около пяти аминокислотных модификаций по сравнению с родительским белком. Как описано ниже, в некоторых вариантах осуществления, родительский полипептид, например, родительский полипептид Fc, представляет собой последовательность дикого типа человека, такую как Fc-область IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, хотя последовательности человека с вариантами также могут служить в качестве «родительских полипептидов». Вариант последовательности белка в данном документе предпочтительно будет обладать по меньшей мере около 80% идентичностью с последовательностью исходного белка, и наиболее предпочтительно по меньшей мере около 90% идентичностью, более

предпочтительно по меньшей мере около 95-98-99% идентичностью. Вариант белка может относиться к самому варианту белка, композициям, содержащим вариант белка, или последовательности ДНК, которая его кодирует. Соответственно, под термином «вариант антитела» или «вариантное антитело» в контексте данного документа подразумевается антитело, которое отличается от исходного антитела за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации, под термином «вариант IgG» или «IgG-вариант» в контексте данного документа подразумевается антитело, которое отличается от родительского IgG (опять же, во многих случаях от последовательности IgG человека) за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации, а под термином «вариант иммуноглобулина» или «иммуноглобулиновый вариант» в контексте данного документа подразумевается последовательность иммуноглобулина, которая отличается от последовательности родительского иммуноглобулина за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации. В контексте данного документа под термином «Fc-вариант» или «вариант по Fc» подразумевается белок, содержащий аминокислотную модификацию в домене Fc. Варианты Fc согласно данному изобретению определены в соответствии с аминокислотными модификациями, которые их составляют. Таким образом, например, S241P или S228P представляет собой шарнирный вариант с замещенным пролином в позиции 228 относительно исходного шарнирного полипептида IgG4, при этом нумерация S228P соответствует индексу EU, а S241P соответствует нумерации Кабата. Индекс EU или EU-индекс, как по Кабату или схема нумерации EU, относится к нумерации антител EU (Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63: 78-85, что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Модификация может представлять собой добавление, делецию или замену. Замены могут включать в себя встречающиеся в природе аминокислоты и, в некоторых случаях, синтетические аминокислоты. Примеры включают в себя публикации патентов США № 6586207; WO 98/48032; WO 03/073238; US2004-0214988A1; WO 05/35727A2; WO 05/74524A2; J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, et al., (2002), PICAS United States of America 99:11020-11024; и L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Под термином «белок» в данном документе подразумевается по меньшей мере две ковалентно связанные аминокислоты, при этом указанный термин включает в себя белки,

полипептиды, олигопептиды и пептиды. Пептидильная группа может содержать встречающиеся в природе аминокислоты и пептидные связи, или синтетические пептидомиметические структуры, то есть «аналоги», такие как пептоиды (см. Simon et al., PNAS USA 89(20):9367 (1992), что включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Аминокислоты могут быть либо встречающимися в природе, либо синтетическими (например, не быть аминокислотой, которая кодируется ДНК); что будет понятно специалистами в данной области техники. Например, для целей данного изобретения, гомофенилаланин, цитруллин, орнитин и норлейцин считаются синтетическими аминокислотами, а также могут применяться как D-, так и L- (R или S) сконфигурированные аминокислоты. Варианты данного изобретения могут содержать модификации, что включает в себя применение синтетических аминокислот, встроенных с помощью, например, технологий, разработанных Шульцом с коллегами, включая, но не ограничиваясь способами, описанными в Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71, Zhang et al., 2003, 303(5656):371-3, и Chin et al., 2003, Science 301(5635):964-7, которые все включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Кроме того, полипептиды могут содержать синтетическую дериватизацию одной или большего количества боковых цепей или концов, гликозилирование, ПЭГилирование, циклическую перестановку, циклизацию, линкеры к другим молекулам, слияние с белками или белковыми доменами, и добавление пептидных тегов или меток.

Под термином «остаток», в контексте данного документа, подразумевается позиция в белке и ассоциированная с ним аминокислотную идентичность. Например, аспарагин 297 (также называемый Asn297 или N297) представляет собой остаток в позиции 297 антитела IgG1 человека.

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

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

В данном документе под термином «одноцепочечный Fv» или «scFv» подразумевается переменный домен тяжелой цепи, ковалентно присоединенный к переменному домену легкой цепи, обычно с помощью линкера scFv, как описано в данном документе, для образования домена scFv или scFv. Домен scFv может иметь любую ориентацию от N- до C-конца (vh-линкер-vl или vl-линкер-vh). Как правило, линкер представляет собой линкер scFv, как это общеизвестно в данной области техники, причем линкерный пептид преимущественно включает в себя следующие аминокислотные остатки: Gly, Ser, Ala или Thr.

Под «линкером» обычно подразумевается пептидный линкер, который используется в контексте scFv или биспецифического антитела, как описано в данном документе. Линкерный пептид должен иметь длину, которая является достаточной для связывания двух молекул таким образом, чтобы они принимали правильную конформацию относительно друг друга, с целью сохранения необходимой активности. В одном варианте осуществления, линкер состоит из около 1-50 аминокислот в длину, предпочтительно – из около 1-30 аминокислот в длину. В одном варианте осуществления, можно применять линкеры от 1 до 20 аминокислот в длину, при этом в некоторых вариантах осуществления находят применение линкеры от около 5 до около 10 аминокислот в длину. Пригодные линкеры включают в себя глицин-сериновые полимеры, в том числе, например, (GS)_n, (GSGGS)_n, (GGGGS)_n и (GGGS)_n, где n представляет собой целое число из по меньшей мере одного (и, как правило, от 3 до 4), глицин-аланиновые полимеры, аланин-сериновые полимеры и другие гибкие линкеры. В альтернативном варианте, различные непротеиновые полимеры, включая, но не ограничиваясь лишь этими: полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль, полиоксиалкилены или сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, могут найти применение в качестве линкеров, то есть, могут найти применение в качестве линкеров. В некоторых вариантах осуществления, линкеры выбирают из линкеров, перечисленных в Таблицах 1 и 2 ниже (см. также Фиг. 7 из патента США № 9650446).

Таблица 1: Положительно заряженные линкеры scFv

Название	Последовательность	Длина	Заряд	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGSGGGSGGGGS	15	0	3632
Линкер Уитлоу	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	3633
брахк_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	3634

+B	GKGGSGKGGSGKGGGS	15	+3	3635
+C	GGKGS GGKGS GGKGS	15	+3	3636
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	3637
+E	GKGKSGKGKSGKGKS	15	+6	3638
+F	GGGKSGGKGS GKGGGS	15	+3	3639
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	3640
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	3641
+I	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	3642

Таблица 2: Отрицательно заряженные линкеры scFv

Название	Последовательность	Длина	Заряд	SEQ ID NO:
Gly-Ser 15	GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS	20	0	3643
3hsc2 (-A)	STAGEITHLGGEDFD	14	-4	3644
-B	GEGGS GEGGS GEGGS	15	-3	3645
-C	GGEGS GGEGS GGEGS	15	-3	3646
-D	GGGES GGGES GGGES	15	-3	3647
-E	GEGES GEGES GEGFS	1,5	-6	3648
-F	GGGES GGEGS GEGGS	15	-3	3649
-G	GEGES GEGES GEGES GEGES	20	-8	3650

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

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

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

Под термином «эффекторная функция», в контексте данного документа, подразумевается биохимическое явление, которое возникает в результате взаимодействия области Fc антитела с рецептором Fc или лигандом Fc. Эффекторные функции включают в себя АЗКЦ, АЗКФ и КЗЦ, но не ограничиваются лишь ими.

В контексте данного документа под термином «лиганд Fc IgG» подразумевается молекула, предпочтительно полипептид, из любого организма, который связывается с

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

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

В контексте данного документа под термином «Fc» или «Fc-область» или «Fc-домен» подразумевается полипептид, содержащий константную область антитела, исключая первую константную область домена иммуноглобулина и, в некоторых случаях, часть шарнира. Таким образом, Fc относится к двум последним константным областям иммуноглобулиновых доменов IgA, IgD и IgG, к последним трем константным областям иммуноглобулиновых доменов IgE и IgM и гибкому шарнирному N-концу этих доменов. В IgA и IgM, Fc может включать J-цепь. В IgG домен Fc содержит иммуноглобулиновые

домены С γ 2 и С γ 3 (С γ 2 и С γ 3) и нижнюю шарнирную область между С γ 1 (С γ 1) и С γ 2 (С γ 2). Несмотря на то, что границы Fc-фрагмента могут варьировать, Fc-фрагмент тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как включающий остатки C226 или P230 на его карбоксильном конце, при этом нумерация соответствует индексу ЕС согласно Кабату. В некоторых вариантах осуществления, как более полно описано ниже, модификации аминокислот осуществляются в Fc-области, например, для изменения связывания с одним или большим количеством рецепторов Fc γ R или с рецептором FcRn.

В данном документе под термином «константная область тяжелой цепи» подразумевается часть антитела CH1-шарнир-CH2-CH3.

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

В контексте данного документа «целевой антиген» означает молекулу, которая специфически связана с вариабельной областью данного антитела. В данном случае один целевой антиген интереса в данном документе представляет собой TIGIT, обычно TIGIT человека и необязательно TIGIT яванского макака, как определено ниже. Другим целевым антигеном интереса является PVRIG, обычно PVRIG человека и, необязательно PVRIG яванского макака, как определено ниже.

В контексте данного документа под термином «целевая клетка» подразумевается клетка, которая экспрессирует целевой антиген.

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

Под термином «дикий тип», или «ДТ», в данном документе, подразумевается аминокислотная последовательность или нуклеотидная последовательность, которая встречается в природе, в том числе аллельные вариации. Белок ДТ имеет аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, которая не была намеренно модифицирована.

Антитела согласно данному изобретению обычно являются выделенными или

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

«Специфическое связывание» или «специфически связывается с» или является «специфичным до» для конкретного антигена или эпитопа означает связывание, которое измеримо отличается от неспецифического взаимодействия. Специфическое связывание может быть измерено, например, путем определения связывающей способности молекулы по сравнению со связывающей способностью контрольной молекулы, которая обычно представляет собой молекулу сходной структуры, но которая при этом не обладает связывающей способностью. Например, специфическое связывание может быть определено путем конкуренции с контрольной молекулой, которая является сходной с мишенью.

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

Также, специфическое связывание для конкретного антигена или эпитопа может происходить, например, при наличии антитела, имеющего показатель K_A или K_a для антигена или эпитопа, являющийся по меньшей мере в 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5000 - в 10000 или более раз больше для эпитопа по сравнению с контролем, где K_A или K_a означает скорость ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Аффинность связывания в целом измеряют с помощью поверхностного плазмонного

резонанса (например, анализа Viacore) и проточной цитометрии с антиген-экспрессирующими клетками.

С. Последовательности

Перечень последовательностей предоставляет ряд последовательностей на основе формата, показанного на Фиг. 23; выполнена ссылка на Фиг. 4 USSN 62/513916 (тем самым включен посредством ссылки) в качестве руководства по маркированию последовательностей. Вариабельный домен тяжелой цепи помечен идентификатором (например, «CPA.9.086») со следующей последовательностью, соответствующей формату Фиг. 23 данной спецификации (идентичный формату Фиг. 4, упомянутой выше), в том смысле, что следующий идентификатор последовательности соответствует vhCDR1, наряду с vhCDR2, с vhCDR3, полноразмерной тяжелой цепью, вариабельным доменом легкой цепи, vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 и полноразмерной легкой цепью. Таким образом, отдельное антитело имеет 10 связанных идентификаторов последовательностей). В перечень последовательностей включены последовательности IgG1 BM26 мыши (BM26-M1) (WO2016/028656A1, клон 31C6) и IgG1 BM29 мыши (BM29-M1) (US2016/0176963A1, клон 22G2). Если не указано иное, полноразмерные последовательности HC антител PVRIG и/или TIGIT имеют формат H4(S241P).

Д. Белки PVRIG

Данное изобретение предлагает анти-PVRIG и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые специфически связываются с белками PVRIG и предотвращают активацию его белком-лигандом PVRL2, гликопротеином плазматической мембраны человека. PVRIG, также называемый относящимся к полиовирусным рецепторам белком, содержащим иммуноглобулиновый домен, Q6DKI7 или C7orf15, относится к аминокислотным и нуклеотидным последовательностям, указанным под идентификатором доступа RefSeq NP_076975, показанном на Фиг. 1. Последовательность белка 2, относящегося к рецепторам полиовируса (PVLR2, также известного как нектин-2, CD112 или медиатор входа герпесвируса В (HVEB)), партнера по связыванию PVRIG (как показано в Примере 5 публикации США № 2016/0244521), показана на Фиг. 2. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению специфичны к внеклеточному домену PVRIG, так что блокируется связывание PVRIG и PVLR2.

PVRIG представляет собой белок с трансмембранным доменом длиной 326

аминокислот, с сигнальным пептидом (охватывающим аминокислоты 1-40), внеклеточным доменом (охватывающим аминокислоты 41-171), трансмембранным доменом (охватывающим аминокислоты 172-190) и цитоплазматическим доменом (охватывающим аминокислоты 191-326). Есть два метионина, которые могут быть стартовыми кодонами, но зрелые белки идентичны.

Соответственно, в контексте данного документа, термин «PVRIG», «белок PVRIG» или «полипептид PVRIG» может необязательно включать в себя любой такой белок или его варианты, конъюгаты или фрагменты, включая, но не ограничиваясь лишь известными типами PVRIG или диким типом, как описано в данном документе, а также любые встречающиеся в природе варианты сплайсинга, аминокислотные варианты или изоформы и, в частности, фрагмент ECD PVRIG.

Как отмечено в данном документе и более подробно описано ниже, анти-PVRIG и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые как связываются с PVRIG, так и предотвращают активацию PVRL2 (например, чаще всего путем блокирования взаимодействия PVRIG и PVLR2), используются для усиления активации Т-лимфоцитов и/или NK-клеток, и могут применяться для лечения таких заболеваний, как рак и инфекция патогенными микроорганизмами.

Е. Белки TIGIT

Данное изобретение предлагает анти-TIGIT и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые специфически связываются с белками TIGIT и предотвращают активацию его белком-лигандом, PVR, полиовирусным рецептором (также называемым CD155), гликопротеином плазматической мембраны человека. TIGIT, или Т-лимфоцитарный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, представляет собой рецепторный ко-ингибирующий белок, также известный как WUCAM, Vstm3 или Vsig9. TIGIT имеет переменный домен иммуноглобулина, трансмембранный домен и иммунорецепторный ингибиторный мотив на основе тирозина (ITIM) и содержит элементы характерной последовательности из семейства белков PVR. Последовательности внеклеточного домена (ECD) TIGIT и PVR показаны на Фиг. 22. Антитела согласно данному изобретению специфичны к ECD TIGIT, так что связывание TIGIT и PVR блокируется.

Соответственно, в контексте данного документа, термин «TIGIT», «белок TIGIT» или «полипептид TIGIT» может необязательно включать в себя любой такой белок или

его варианты, конъюгаты или фрагменты, включая, но не ограничиваясь лишь известными типами TIGIT или диким типом, как описано в данном документе, а также любые встречающиеся в природе варианты сплайсинга, аминокислотные варианты или изоформы и, в частности, фрагмент ECD TIGIT.

Как отмечено в данном документе и более подробно описано ниже, анти-TIGIT антитела (включая антигенсвязывающие фрагменты), которые как связываются с TIGIT, так и предотвращают активацию PVR (например, чаще всего путем блокирования взаимодействия TIGIT и PVR), используются для усиления активации Т-лимфоцитов и/или NK-клеток, и могут применяться для лечения таких заболеваний, как рак и инфекция патогенными микроорганизмами.

V. Антитела

Как обсуждается ниже, термин «антитело» применяется как обычно. Как правило, традиционные структурные единицы антитела содержат тетрамер. Как правило, каждый тетрамер состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, а каждая пара имеет одну «легкую» (как правило, имеющую молекулярную массу около 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (как правило, имеющую молекулярную массу около 50-70 кДа). Легкие цепи человека классифицируются как легкие цепи каппа и лямбда. Данное изобретение направлено на антитела, которые в целом основаны на классе IgG, имеющем несколько подклассов, включая, но не ограничиваясь лишь этими: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В целом, IgG1, IgG2 и IgG4 применяются чаще, чем IgG3. Следует отметить, что IgG1 имеет разные аллотипы с полиморфизмами в позиции 356 (D или E) и 358 (L или M). Последовательности, приведенные в данном документе, используют аллотип 356D/358M, однако другой аллотип также включен в данный документ. То есть любая последовательность, включающая Fc-домен IgG1, описанный в данном документе, может иметь 356E/358L, заменяющий аллотип 356D/358M. Термин антитело дополнительно включает в себя биспецифические антитела, например, те антитела, которые связываются с двумя разными целями. В некоторых вариантах осуществления, антитела согласно данному изобретению представляют собой биспецифические антитела, которые связывают PVRIG и TIGIT (называемые в данном документе анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическими антителами).

Аминоконцевая часть каждой цепи включает в себя вариабельную область от около 100 до 110 или более аминокислот, в первую очередь ответственную за распознавание

антигена, обычно называемую в данной области техники и в данном документе «Fv-доменом» или «Fv- областью». В варибельной области три петли собираются для каждого из V-доменов тяжелой цепи и легкой цепи с образованием антигенсвязывающего сайта. Каждая из петель называется областью, определяющей комплементарность (далее называемой «CDR»), в которой изменение аминокислотной последовательности является наиболее значительным. Термин «варибельный» относится к тому факту, что определенные сегменты варибельной области сильно различаются по последовательности среди антител. Варибельность в пределах варибельной области распределена неравномерно. Напротив, области V состоят из относительно инвариантных участков, называемых каркасными областями (FR) из 15-30 аминокислот, разделенных более короткими областями чрезмерной варибельности, называемыми «гиперварибельными областями», каждая из которых имеет длину 9-15 аминокислот или больше.

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

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

Как будет понятно специалистам в данной области техники, точная нумерация и размещение CDR могут отличаться в разных системах нумерации. Однако следует понимать, что описание последовательности варибельной области тяжелой цепи и/или варибельной области легкой цепи включает в себя описание ассоциированных (присущих) CDR. Соответственно, описание каждой варибельной области тяжелой цепи

представляет собой описание vhCDR (например, vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3), а описание каждой варибельной области легкой цепи представляет собой описание vlCDR (например, vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3). Полезное сравнение нумерации CDR приведено ниже, см. Lafranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77 (2003).

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

В данном описании система нумерации Кабата в целом применяется для обозначения остатка в варибельном домене (примерно, остатки 1-107 варибельной области легкой цепи и остатки 1-113 варибельной области тяжелой цепи) и шарнира, а система нумерации EU - для Fc-областей (например, Kabat et al., выше (1991)).

Данное изобретение предлагает большое количество различных наборов CDR. В данном случае «полный набор CDR» включает в себя три варибельных области CDR легкой цепи и три варибельных области CDR тяжелой цепи, например, vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3, vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3. Соответственно, они могут быть частью большего варибельного домена легкой или тяжелой цепей. Кроме того, как более полно указано в данном документе, варибельные домены тяжелой цепи и варибельные домены легкой цепи могут находиться на отдельных полипептидных цепях, когда используют тяжелую и легкую цепь, или на одной полипептидной цепи в случае последовательностей scFv.

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

Эпитоп может содержать аминокислотные остатки, непосредственно участвующие в связывании (также называемые иммунодоминантным компонентом эпитопа), и другие аминокислотные остатки, которые не участвуют непосредственно в связывании, такие как

аминокислотные остатки, которые эффективно блокируются специфическим антигенсвязывающим пептидом; другими словами, аминокислотный остаток находится в зоне действия специфического антигенсвязывающего пептида.

Эпитопы могут иметь конформационную или линейную природу. Конформационный эпитоп продуцируется пространственно сопоставленными аминокислотами из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, продуцируемый соседними аминокислотными остатками в полипептидной цепи. Конформационные и неконформационные эпитопы могут различаться тем, что в присутствии денатурирующих растворителей теряется связывание с первыми, но не со вторыми эпитопами.

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

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

В подклассе иммуноглобулинов IgG имеется несколько доменов иммуноглобулинов в тяжелой цепи. Под термином «домен иммуноглобулина (Ig)», используемым в контексте данного документа, подразумевается область иммуноглобулина, имеющая отчетливую третичную структуру. В данном изобретении представляют интерес домены тяжелой цепи, в том числе константные домены тяжелой

цепи (СН) и шарнирные домены. В контексте антител IgG каждый изотип IgG имеет три области СН. Соответственно, «СН»-домены в контексте IgG являются следующими: «СН1» относится к позициям 118-220 в соответствии с индексом EU, как по Кабату. «СН2» относится к позициям 237-340 в соответствии с индексом ЕС, соответственно Кабату, а «СН3» относится к позициям 341-447 в соответствии с индексом ЕС, соответственно Кабату.

Другим типом домена Ig тяжелой цепи является шарнирная область. В контексте данного документа под термином «шарнир» или «шарнирная область» или «шарнирная область антитела» или «шарнирная область иммуноглобулина» подразумевается гибкий полипептид, содержащий аминокислоты между первым и вторым константными доменами антитела. Структурно домен СН1 IgG заканчивается в позиции 220 EU, а домен СН2 IgG начинается в позиции 237 остатка EU. Таким образом, для IgG, шарнир антитела в данном описании определен как включающий позиции 221 (D221 в IgG1) - 236 (G236 в IgG1), при этом нумерация соответствует индексу EU, как в Кабате.

Легкая цепь в целом содержит два домена: переменный домен легкой цепи (содержащий области CDR легкой цепи и вместе с переменными доменами тяжелой цепи образующий область Fv) и константную область легкой цепи (часто называемую CL или Ск). В общем, может использоваться либо константный лямбда, либо константный каппа домен, причем лямбда в целом, как правило, находит применение в изобретении.

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

А. Химерные и гуманизированные антитела

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела в данном изобретении могут быть получены из смеси разных видов, например, химерного антитела и/или гуманизированного антитела. Как правило, как «химерные антитела», так и «гуманизированные антитела» относятся к антителам, которые объединяют области больше чем одного вида. Например, «химерные антитела» традиционно включают в себя переменную область (области) из мыши (или крысы, в некоторых случаях) и константную область (области) из человека. «Гуманизированные антитела» в целом относятся к нечеловеческим антителам, у которых каркасные области переменного домена были заменены на последовательности, обнаруженные в антителах человека. Как правило, в гуманизированном антителе все антитело, кроме CDR,

кодируется полинуклеотидом человеческого происхождения или является идентичным такому антители, за исключением его CDR. CDR, некоторые или все из которых кодируются нуклеиновыми кислотами, происходящими из нечеловеческого организма, встраивают в каркас бета-листа вариабельной области антитела человека для создания антитела, специфичность которого определяется привитыми CDR. Создание таких антител описано, например, в WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-1536, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. «Обратная мутация» выбранных акцепторных каркасных остатков в соответствующие донорные остатки часто требуется для восстановления аффинности, которая теряется в исходной встроенной конструкции (US 5530101; US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 6180370; US 5859205; US 5821337; US 6054297; US 6407213, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Оптимально гуманизованное антитело также будет содержать по меньшей мере часть, и обычно всю константную область иммуноглобулина, обычно таковую из иммуноглобулина человека, и, таким образом, как правило, будет содержать Fc-область человека. Гуманизованные антитела также могут быть сгенерированы с использованием мышей с генетически сконструированной иммунной системой. Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Разнообразные методы и способы гуманизации и изменения формы нечеловеческих антител хорошо известны в данной области техники (см. Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA), и источники, цитируемые в том документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Способы гуманизации включают в себя, но не ограничиваются лишь способами, описанными в Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-329; Verhoeven et al., 1988, Science, 239:1534-1536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86:10029-33; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285-9, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4593-9; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4181-4185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321-8, все включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Гуманизация или другие способы снижения иммуногенности вариабельных областей нечеловеческого антитела могут включать в себя способы изменения поверхности, как описано, например, в Roguska et al., 1994, Proc. Natl.

Acad. Sci. USA 91:969-973, что включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Таким образом, vhCDR и vlCDR из любого из указанных в данном документе антител могут быть гуманизированы (или «повторно гуманизированы» для тех, которые уже были гуманизированы).

В определенных вариантах осуществления, антитела согласно данному изобретению содержат переменную область тяжелой цепи из конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевой линии и/или переменную область легкой цепи из конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевой линии. Например, такие антитела могут содержать или состоять из антитела человека, которое содержит переменные области тяжелой или легкой цепи, которые являются «продуктом», или «получены из», конкретной последовательности зародышевой линии. Антитело человека, которое является «продуктом» или «полученным из» последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, можно идентифицировать как таковое путем сравнения аминокислотной последовательности антитела человека с аминокислотными последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека и выбора последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, которая наиболее близка по последовательности (то есть имеет наибольший % идентичности) к последовательности антитела человека. Антитело человека, которое является «продуктом», или «полученным из», конкретной последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, может содержать аминокислотные различия по сравнению с последовательностью зародышевой линии, например, из-за встречающихся в природе соматических мутаций или преднамеренного внесения сайт-направленной мутации. Тем не менее, гуманизированное антитело, как правило, является по меньшей мере на 90% идентичным по аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека, и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют антитело как происходящее из последовательностей человека по сравнению с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии других видов (например, последовательностями зародышевой линии мыши). В определенных случаях гуманизированное антитело может быть по меньшей мере на 95, 96, 97, 98 или 99% или даже по меньшей мере на 96, 97, 98 или 99% идентичным по

аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии. То есть CDR могут быть мышинными, но каркасные области вариабельной области (тяжелой или легкой цепи) могут быть по меньшей мере на 96%, 97%, 98% или 99% идентичны по аминокислотной последовательности аминокислотам каркаса, кодируемым одним геном иммуноглобулина зародышевой линии человека.

Как правило, гуманизованное антитело, полученное из конкретной последовательности зародышевой линии человека, будет демонстрировать не больше чем 10-20 аминокислотных отличий от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека. В некоторых случаях гуманизованное антитело может демонстрировать не больше чем 5 или даже не больше чем 4, 3, 2 или 1 аминокислотных отличий с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии (опять же, до внесения любого варианта, описанного в данном документе; то есть количество вариантов, как правило, является небольшим).

В одном варианте осуществления, родительское антитело характеризуется зрелой аффинностью, как известно в данной области техники. Для гуманизации и созревания аффинности можно применять способы на основе структуры, например, как описано в USSN 11/004590. Для гуманизации и/или созревания аффинности вариабельных областей антител можно применять способы на основе селекции, включая, но не ограничиваясь способами, описанными в Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Vaca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759, все включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Другие способы гуманизации могут включать в себя встраивание лишь части CDR, включая, но не ограничиваясь способами, описанными в USSN 09/810,510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084, все включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В. Опциональное конструирование антител

Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут быть модифицированы или сконструированы для изменения

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

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

В еще одном варианте осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела могут быть модифицированы для отмены обмена Fab-плеча *in vivo*, в частности, когда применяются константные домены IgG4. В частности, этот процесс включает в себя обмен полумолекул IgG4 (одна тяжелая цепь плюс одна легкая цепь) между другими антителами IgG4, что приводит к эффективному образованию биспецифических антител, которые являются функционально моновалентными. Мутации в шарнирной области и константных доменах тяжелой цепи могут отменить этот обмен (см. Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105:9-19). Как указано в данном документе, мутация, которая находит конкретное применение в данном изобретении, представляет собой S241P в контексте константного домена IgG4. IgG4 находит применение в данном изобретении, так как он не обладает значительной эффекторной функцией и, таким

образом, применяется для блокирования связывания рецептора с его лигандом без истощения клеток (например, PVRIG с PVRL2, или TIGIT с PVR).

В некоторых вариантах осуществления, аминокислотные замены можно сделать в Fc-области, в основном, для изменения связывания с рецепторами Fc γ R. Под термином «Fc гамма рецептор», «Fc γ R» или «Fc гамма R», в контексте данного документа, подразумевается любой представитель семейства белков, который связывает область Fc антитела IgG и кодируется геном Fc γ R. У людей это семейство включает, но не ограничивается лишь этими: Fc γ RI (CD64), включая изоформы Fc γ RIa, Fc γ RIb и Fc γ RIc; Fc γ RII (CD32), включая изоформы Fc γ RIIa (включая аллотипы H131 и R131), Fc γ RIIb (включая Fc γ RIIb-1 и Fc γ RIIb-2) и Fc γ RIIc; и Fc γ RIII (CD16), включая изоформы Fc γ RIIIa (включая аллотипы V158 и F158) и Fc γ RIIIb (включая аллотипы Fc γ RIIIb-NA1 и Fc γ RIIIb-NA2) (Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65, включен в полном объеме в данный документ посредством ссылки) а также любые неизвестные изоформы или аллотипы Fc γ Rs или Fc γ R человека. Fc γ R может происходить из любого организма, включая, но не ограничиваясь лишь этими: организма людей, мышей, крыс, кроликов и обезьян. Fc γ R мыши включают, но не ограничиваются лишь этими: Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII-1 (CD16) и Fc γ RIII-2 (CD16-2), а также любые неизвестные изоформы или аллотипы Fc γ R или Fc γ R мыши.

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

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

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

В еще одном варианте, гликозилирование анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела может быть изменено. Например, может быть создано агликозилированное антитело (то есть антитело без гликозилирования).

Гликозилирование может быть изменено, например, для увеличения аффинности антитела к антигену или снижения эффекторной функции, такой как АЗКЦ. Такие углеводные модификации могут быть осуществлены, например, путем изменения одного или большего количества сайтов гликозилирования в последовательности антитела, например, N297. Например, можно осуществить одну или большее количество аминокислотных замен, которые приводят к удалению одного или большего количества сайтов гликозилирования каркаса варибельной области, чтобы таким образом удалить гликозилирование в этом сайте с применением замены аланина в некоторых вариантах осуществления.

В дополнительном или альтернативном варианте, можно создать анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело с измененным типом гликозилирования, такое как гипофукозилированное антитело с уменьшенным количеством остатков фукозила, или антитело с увеличенным количеством бисекционных структур GlcNac. Было продемонстрировано, что такие измененные характеристики гликозилирования повышают АЗКЦ-способность антител. Такие углеводные модификации могут быть осуществлены, например, путем экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным аппаратом гликозилирования. Клетки с измененным аппаратом гликозилирования были описаны в данной области техники и могут применяться в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются рекомбинантные антитела согласно по меньшей мере некоторым вариантам осуществления данного изобретения, в результате чего получают антитело с измененным гликозилированием. См., например, публикацию патента США № 20040110704 и WO 2003/035835.

Другой модификацией анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител в данном документе, которая предлагается в данном изобретении, является пегилирование или добавление других растворимых в воде фрагментов, обычно полимеров, например, для увеличения периода полужизни. Антитело может быть ПЭГилировано, например, для увеличения биологического (например, сывороточного) периода полужизни антитела, как это известно в данной области техники.

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

В некоторых случаях достигают созревания аффинности. Аминокислотные

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

В некоторых вариантах осуществления, одну или большее количество модификаций аминокислот вносят в одну или большее количество CDR анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению (например, в CDR PVRIG или CDR TIGIT). Как правило, только 1, 2 или 3 аминокислоты замещают в любой отдельной CDR, и, как правило, не более чем из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 изменений вносятся в набор 6 CDR (например, v_h CDR1-3 и v_l CDR1-3). Однако следует понимать, что любая комбинация без замен, с 1, 2 или 3 заменами в любой CDR может независимо и необязательно сочетаться с любой другой заменой.

Созревание аффинности можно осуществлять для увеличения аффинности связывания антитела с антигеном по меньшей мере от около 10% до 50-100-150% или более, или от 1 до 5 раз по сравнению с «родительским» антителом. В некоторых вариантах осуществления, антитела с созревшей аффинностью будут иметь наномолярную или даже пикомолярную аффинность к антигену. Антитела с созревшей аффинностью получают с помощью известных способов. Корреляция аффинности и эффективности обсуждается ниже.

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

Таким образом, в определении CDR и анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению включены варианты CDR и анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител; то есть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать аминокислотные модификации в одной или большем количестве CDR перечисленных антител согласно данному

изобретению. Кроме того, как указано ниже, аминокислотные модификации также могут быть независимо и необязательно сделаны в любой области за пределами CDR, включая каркасные и константные области.

VI. Анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению

Данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, а также анти-PVRIG и/или анти-TIGIT антитела. (Для удобства «анти-PVRIG/анти-TIGIT антитела» и «биспецифические анти-PVRIG/анти-TIGIT антитела» и «анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела» используются взаимозаменяемо). Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению специфически связываются с TIGIT человека, и предпочтительно с ECD TIGIT человека, а также с PVRIG и, опять же, предпочтительно с ECD PVRIG человека. Данное изобретение дополнительно предлагает антигенсвязывающие домены, включая полноразмерные антитела, которые содержат ряд специфических пронумерованных наборов из 12 CDR, 6 CDR, которые связываются с TIGIT, и 6 CDR, которые связываются с PVRIG.

Данное изобретение также предлагает анти-PVRIG антитела, которые могут существовать в контексте моноспецифического антитела или биспецифического антитела. Такие антитела включают в себя:

Последовательность антитела к PVRIG (определение IMGT CDR выделено жирным шрифтом и подчеркнуто)

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG
YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 3179)

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT
 NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK
 (SEQ ID NO: 3180)

Данное изобретение также предлагает анти-TIGIT антитела, которые могут

существовать в контексте моноспецифического антитела или биспецифического антитела.

Такие антитела включают в себя:

Последовательность антитела к TIGIT (определение IMGT CDR выделено жирным шрифтом и подчеркнуто)

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSY**IMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**AKWLLSYYAM**
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1664)

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRAS**QSM**AIWLSWYQQKPGKAPKLLIY**KASK**
SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQGQSY**PYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 1668)

Может проявляться специфическое связывание с PVRIG и/или TIGIT, или эпитопом PVRIG и/или TIGIT, например, антителом, имеющим K_d по меньшей мере около 10^{-4} М, по меньшей мере около 10^{-5} М, по меньшей мере около 10^{-6} М, по меньшей мере около 10^{-7} М, по меньшей мере около 10^{-8} М, по меньшей мере около 10^{-9} М, по меньшей мере около 10^{-10} М, по меньшей мере около 10^{-11} М, по меньшей мере около 10^{-12} М, по меньшей мере около 10^{-13} М, по меньшей мере около 10^{-14} М, по меньшей мере около 10^{-15} М, или больше, где K_d относится к константе равновесной диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген для каждого антигена независимо. Как правило, антитело, которое специфически связывает антиген, будет иметь K_d , которая в 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 или больше раз выше для контрольной молекулы относительно антигена TIGIT или эпитопа.

Однако для оптимального связывания с PVRIG и/или TIGIT, экспрессируемых на поверхности NK- и Т-клеток, антитела предпочтительно имеют K_d меньше чем 50 нМ и наиболее предпочтительно меньше чем 1 нМ, с меньше чем 0,1 нМ и меньше чем 1 пМ обнаружения, использованного в способах согласно данному изобретению.

Также, специфическое связывание для конкретного антигена или эпитопа может проявляться, например, антителом, имеющим показатель k_a (относится к константе скорости ассоциации) для PVRIG и/или TIGIT антигена или эпитопа, который составляет

по меньшей мере в 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 или более раз больше для эпитопа по сравнению с контролем, где k_a означает константу скорости ассоциации для конкретного взаимодействия антитело-антиген.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению связываются с TIGIT человека и/или PVRIG человека с K_d 100 нМ или меньше, 50 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, или 1 нМ или меньше (то есть, более высокой аффинностью связывания), или 1 пМ или меньше, при этом K_d определяют с помощью известных способов, например, поверхностного плазмонного резонанса (ППР, например, Biacore assays), ИФА, KINEXA, и наиболее типично ППР при 25° или 37° C.

А. Биспецифические и/или гетеродимерные антитела

Данное изобретение предлагает биспецифические антитела к контрольным точкам PVRIG и TIGIT, которые основаны на использовании двух различных вариантов последовательностей Fc тяжелой цепи, которые самособираются с формированием гетеродимерных доменов Fc, и антител, которые являются гетеродимерными антителами (например, биспецифическими антителами).

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые делают возможным связывание как PVRIG, так и TIGIT. Описанные в данном документе конструкции антител основаны на самосборке и объединении двух доменов Fc из двух тяжелых цепей (например, двух доменов Fc, двух переменных областей, содержащих два домена Fc и/или двух тяжелых цепей), для сборки в димер. В некоторых вариантах осуществления, аминокислотные последовательности каждого мономера изменяют для облегчения сборки мономеров в димеры. В некоторых вариантах осуществления, эти варианты и/или изменения аминокислот находятся в константной области. В некоторых вариантах осуществления, варианты аминокислот различаются в каждой константной области, чтобы способствовать гетеродимерной сборке и/или облегчить её, по сравнению с гомодимерной сборкой. В данной области техники известны многочисленные способы и форматы биспецифических антител (см., например, Godar, et. al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(3):251-276 (2018) и Brinkmann and Kontermann, The making of bispecific antibodies, *MAbs*, 9(2): 182–212 (2017), оба включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

Как предложено в данном документе, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению содержат два антигенсвязывающих домена (ABD), каждый из которых связывается с различным белком контрольной точки, в частности PVRIG и TIGIT. Эти гетеродимерные антитела могут быть биспецифическими и бивалентными (например, каждый антиген связывается одним ABD) или биспецифическими и трехвалентными (один антиген связывается одним ABD, а другой - двумя ABD). Для всех перечисленных в данном документе переменных доменов тяжелой и легкой цепей могут быть созданы дополнительные варианты. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать ABD из любого из переменных доменов тяжелой и легкой цепей и/или цепей, перечисленных в данном документе, таких как, например, на Фиг. 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 40 и 41. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать CDR из любого из переменных доменов тяжелой и легкой цепей и/или цепей, перечисленных в данном документе, таких как, например, на Фиг. 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 40 и 41. Как указано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления набор из 6 CDR может иметь от 0, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций (с аминокислотными заменами, находящими конкретное применение), а также изменения в областях каркаса переменных доменов тяжелой и легкой цепей до тех пор, пока каркасные области (исключая CDR) сохраняют, по меньшей мере, около 80, 85 или 90% идентичности с последовательностью зародышевой линии человека. Таким образом, например, идентичные CDR, описанные в данном документе, можно комбинировать с последовательностями каркаса, отличными от последовательностей зародышевой линии человека, при условии, что каркасные области сохраняют по меньшей мере 80, 85 или 90% идентичности с последовательностью зародышевой линии человека. В альтернативном варианте, CDR могут иметь аминокислотные модификации (например, от 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций в наборе CDR (то есть CDR могут модифицировать до тех пор, пока общее количество изменений в наборе из 6 CDR является меньшим чем 6 аминокислотных модификаций, с изменением любой комбинации CDR; например, может быть одно изменение в $v\text{CDR}1$, два в $v\text{hCDR}2$, отсутствие изменений в $v\text{hCDR}3$ и т. д.), и наличие изменений в каркасной области до тех пор, пока каркасные области сохраняют по

меньшей мере 80, 85 или 90% идентичности с последовательностью зародышевой линии человека.

Данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела. Биспецифические антитела в целом получают путем экспрессии генов каждой тяжелой и легкой цепей в клетках-хозяевах. В целом, это приводит к формированию желаемого гетеродимера (А-В), а также двух гомодимеров (А-А и В-В (не включая проблемы гетеродимеров легкой цепи)).

Для решения проблем, связанных с формированием гомодимерных и гетеродимерных антител (и проблем, связанных с их разделением во время очистки), были разработаны способы, позволяющие смещать самосборку к гетеродимерным формам, а не гомодимерным. Может быть использован ряд механизмов и способов для генерации гетеродимерных антител и, в частности, для генерации гетеродимеров с использованием последовательностей антител к PVRIG и TIGIT согласно данному изобретению, включая те Фиг. 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 23, 24, 40 и 41. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит последовательности, представленные на Фиг. 26, 40 и 41 (SEQ IN NO: 3213-3612). В некоторых вариантах осуществления, механизмы и способы комбинируют для обеспечения высокого процента гетеродимеризации.

Варианты, которые могут способствовать вариантам гетеродимеризации (иногда называемым «вариантами гетеродимеризации»), могут включать в себя стерические варианты (например, «выступы и отверстия», как показано в качестве примера на Фиг. 25, 42 и 43, или «искаженные» варианты, описанные ниже, и варианты «зараженных пар», описанные ниже), а также «варианты ρ », которые позволяют очищать гомодимеры от гетеродимеров. Такие способы были описаны во множестве патентных публикаций, включая WO1996/027011, а также WO2014/145806, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки для обсуждения «вариантов гетеродимеризации», полезных механизмов гетеродимеризации, включая «выступы и отверстия» («ВИО»; иногда упоминаются в данном документе как «искаженные» варианты, «электростатическое координирование» или «зараженные пары», как описано в WO2006/106905 или WO2014/145806, варианты ρ , как описано в WO 2007/114325 или WO2014/145806, а также WO2017/218707 и WO2018045110, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

1. Гетеродимеризационные варианты

Данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела в различных форматах, которые используют гетеродимерные варианты для обеспечения формирования гетеродимеров и/или очистки от гомодимеров.

Существует ряд подходящих пар наборов искаженных гетеродимеризационных вариантов. Указанные варианты входят в «пары» «наборов». В некоторых вариантах осуществления, один набор пары встраивают в первый мономер, а другой набор пары встраивают во второй мономер. В некоторых вариантах осуществления, эти наборы не обязательно ведут себя как варианты «выступов в отверстиях», с однозначным соответствием между остатком в одном мономере и остатком в другом, но скорее эти указанные пары наборов формируют границу раздела между двумя мономерами, которая стимулирует формирование гетеродимеров и препятствует формированию гомодимеров, способствуя тому, что процент гетеродимеров, которые спонтанно формируются в биологических условиях, будет составлять больше чем 90%, а не ожидаемые 50% (25% гомодимер A/A:50% гетеродимер A/B:25% гомодимер B/B). В некоторых вариантах осуществления, процент сформированных гетеродимеров составляет больше чем 90%, больше чем 91%, больше чем 92%, больше чем 93%, больше чем 94%, больше чем 95%, больше чем 96%, больше чем 97%, больше чем 98% или больше чем 99%.

В некоторых вариантах осуществления, формирование гетеродимеров может быть облегчено путем добавления стерических вариантов. В некоторых вариантах осуществления, изменяя аминокислоты в каждой тяжелой цепи, различные тяжелые цепи с большей вероятностью ассоциируются с формированием гетеродимерной структуры, чем с формированием гомодимеров с одинаковыми аминокислотными последовательностями Fc (например, для предотвращения неправильного спаривания HC/HC). Подходящие стерические варианты известны в данной области техники и более подробно обсуждаются ниже.

В некоторых вариантах осуществления, механизм упоминается как «выступы и отверстия» или «выступы в отверстиях», обозначая конструирование аминокислот, которое приводит к созданию стерических влияний, способствующих формированию гетеродимеров, и препятствующих формированию гомодимеров; его иногда называют «выступы и отверстия», как описано в Ridgway et al., *Protein Engineering* 9(7):617 (1996); Atwell et al., *J. Mol. Biol.* 1997 270:26; патент США № 8216805; и WO1996/027011, которые

все включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления, «выступы» относятся к варианту а домена СНЗ, Т366У, а «отверстия» относятся к варианту b домена СНЗ, Y407Т. В некоторых вариантах осуществления, «выступы» относятся к варианту а домена СНЗ, S354C/T366W, а «отверстия» относятся к варианту b домена СНЗ, Y349C/T366S/L368A/Y407V. В качестве дополнения, как описано в работе Merchant et al., Nature Biotech. 16:677 (1998), эти мутации «выступы и отверстия» могут быть скомбинированы с дисульфидными связями для формирования искаженных гетеродимеризационных вариантов. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит один набор замен из пары, а связывающая TIGIT часть содержит другой набор замен из пары. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит замену «виступы» из пары, а связывающая TIGIT часть содержит замену «отверстие» из пары. В некоторых вариантах осуществления, связывающая TIGIT часть содержит замену «виступы» из пары, а связывающая PVRIG часть содержит замену «отверстие» из пары. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит замены S354C/T366W, и связывающая TIGIT часть содержит замены Y349C/T366S/L368A/Y407V. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит замены S354C/E356D/M358L/T366W, и связывающая TIGIT часть содержит замены Y349C/E356D/M358L/T366S/L368A/Y407V.

В некоторых вариантах осуществления, также необязательно может быть использован метод, называемый «ART-Ig» (технология асимметричного реинжиниринга иммуноглобулина), относящийся к аминокислотной инженерии, которая вносит мутации для создания эффектов электростатического координирования; например, таковые связаны с проблемами формирования пар LC/HC (общие LC путем перетасовки областей каркаса/определяющих комплементарность областей) и неправильного спаривания HC/HC, которые решаются путем внесения мутаций для создания эффектов электростатического координирования. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит один набор замен из пары, а связывающая TIGIT часть содержит другой набор замен из пары. Такие способы описаны в Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25): 19637 (2010); и WO2006/106905, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Этот способ также иногда называют «заряженные пары». В некоторых вариантах осуществления, электростатические силы используются

для смещения формирования вариантов в сторону гетеродимеризации. Эти замены могут также влиять на ρ_i и, таким образом, на очистку, и в некоторых вариантах осуществления, также могут считаться вариантами ρ_i . В некоторых вариантах осуществления, такие замены считаются и/или называются «стерическими вариантами». В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя заряженные пары шарнир IgG1/CH3 (EEE-RRR), содержащие набор замен D221E/P228E/L368E, спаренных с D221R/P228R/K409R. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя заряженные пары шарнир IgG2/CH3 (EEE-RRR), содержащие набор замен C223E/P228E/L368E, спаренных с C223R/E225R/P228R/K409R. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя заряженные пары CH3 (DD-KK) K392D/K409D, спаренные с E356K/D399K. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары EW-RVT, с K360E/K409W, спаренными с Q347R/D399V/F405T. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары EW-RVTS-S, с K360E/K409W/Y349C, спаренными с Q347R/D399V/F405T/S354C. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя 366K (+351K), спаренную с 351D, или E или D в 349, 368, 349, или 349 + 355. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары DuoBody (L-R), с F405L, спаренную с K409R. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары SEEDbody, с химерой IgG/A, спаренной с химерой IgG/A. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары BEAT, с остатками из интерфейса TCR α , спаренными с остатками из интерфейса TCR β . В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары BEAT, с остатками из интерфейса TCR α в а домене CH3, спаренными с остатками из интерфейса TCR β в b домене CH3. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары 7.8.60 (DMA-RRVV), с K360D/D399M/Y407A, спаренными с E345R/Q347R/T366V/K409V. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары 20.8.34 (SYMV-GDQA), с Y349S/K370Y/T366M/K409V, спаренными с E356G/E357D/S364Q/Y407A. См., например, Brinkmann and Kontermann, The making of bispecific antibodies, *MAbs*, 9(2): 182–212 (2017). В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит один набор замен из пары, а связывающая TIGIT часть содержит другой набор замен из пары. См., например, WO2012131555, и WO2011131746, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления, может использоваться метод, называемый

CrossMAb, для решения проблем неправильного спаривания LC/HC. В некоторых вариантах осуществления, CrossMAb^{VH-VL} используется для обмена местами доменов VH и VL. В некоторых вариантах осуществления, CrossMAb^{CH1-CL} используется для обмена местами доменов CH1 и CL. В некоторых вариантах осуществления, CrossMAb^{Fab} используется для обмена местами доменов VH-CH1 и VL-CL. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению используют CrossMAb^{CH1-CL}, и обменивают местами домены CH1 и CL. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению используют CrossMAb^{VH-VL}, и обменивают местами домены VH и VL. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению используют CrossMAb^{Fab}, и обменивают местами домены VH-CH1 и VL-CL. См., например, WO2009080251, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления, метод, называемый BiMAb, может использоваться для решения проблем неправильного спаривания LC/HC и HC/HC и стимулирования формирования желаемого биспецифического антитела. См., например, WO2010129304, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, проблемы неправильного спаривания LC/HC и HC/HC могут быть решены путем внесения мутаций, для создания эффектов электростатического координирования, например, в IgG2 человека. В некоторых вариантах осуществления, они включают в себя пары BiMAb с заменами K249E/K288E в а домене CH3, спаренными с заменами E236K/D278K в b домене CH3. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит один набор замен из пары BiMAb, а связывающая TIGIT часть содержит другой набор замен из пары BiMAb.

В некоторых вариантах осуществления, можно использовать метод, называемый FcΔAdp, для решения проблем неправильно спаривания LC/HC и HC/HC и стимулирования формирования желаемого биспецифического антитела. См., например, WO2010151792, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, проблемы неправильного спаривания LC/HC и HC/HC могут быть решены путем внесения мутаций, для создания для создания различной аффинности к белку А. В некоторых вариантах осуществления, они включают в

себя пары FcΔAdp, с заменой H435R в а домене CH3, у которой нет пары в домене CH3. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит один набор замен из пары FcΔAdp, и связывающая TIGIT часть содержит другой набор замен из пары FcΔAdp.

В некоторых вариантах осуществления, можно использовать метод, называемый XmAb, для решения проблем неправильно спаривания LC/HC (Fab-scFv-Fc) и HC/HC, и стимулирования формирования желаемого биспецифического антитела. См., например, WO2011028952, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, проблемы неправильного спаривания LC/HC (Fab-scFv-Fc) и HC/HC могут быть решены путем внесения замен HA-TF. В некоторых вариантах осуществления, пара HA-TF содержит замены S364H/F405A в а домене CH3 с заменами Y349T/T394F в b домене CH3. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит один набор замен из пары XmAb, и связывающая TIGIT часть содержит другой набор замен из пары XmAb.

В некоторых вариантах осуществления, метод, называемый DuoBody, может использоваться для решения проблем неправильного спаривания LC/HC (контролируемый обмен Fab-плечами) и HC/HC, и стимулирования формирования желаемого биспецифического антитела. См., например, WO2011131746, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, проблемы неправильного спаривания LC/HC и HC/HC могут быть решены путем внесения замен в домен CH3. В некоторых вариантах осуществления, пара DuoBody (L-R) содержит замену F405L в а домене CH3 с заменой K409R в b домене CH3. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит одну из замен из пары DuoBody, а связывающая TIGIT часть содержит другую замену из пары DuoBody.

В некоторых вариантах осуществления, метод, называемый Azymetric, может использоваться для решения проблем неправильного спаривания LC/HC (orthoFab-Ig) и HC/HC, и стимулирования формирования желаемого биспецифического антитела. См., например, WO2012058768, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, проблемы неправильного спаривания могут быть решены путем внесения замен в ZW1. В некоторых вариантах осуществления, пара ZW1 содержит замены T350V/L351Y/S400E/F405A/Y407V в а домене CH3, спаренные с заменами T350V/T366L/N390R/K392M/T394W в b домене CH3. В некоторых

вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит одну из замен из пары ZW1, а связывающая TIGIT часть содержит другую замену из пары ZW1.

В некоторых вариантах осуществления, метод, называемый Biclomics, может использоваться для решения проблем неправильного спаривания LC/HC (общие LC, генерируемые путем использования трансгенной мыши MeMo и библиотек фагового дисплея) и HC/HC, и стимулирования формирования желаемого биспецифического антитела. См., например, WO2013157953, включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления, проблемы неправильного спаривания могут быть решены путем внесения различных замен. В некоторых вариантах осуществления, пара замен содержит замену T366K (+L351K) в а домене CH3, спаренную с заменами L351D/E или D при любой из Y349, L368, или Y349, и + R355, в b домене CH3. В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть содержит одну из замен из пары Biclomics, а связывающая TIGIT часть содержит другую замену из пары Biclomics.

В некоторых вариантах осуществления, стерические варианты, изложенные в данном документе, могут быть необязательно и независимо встроены с любым вариантом по pI, или другими вариантами, такими как варианты по Fc, варианты по FcRn и т. д., в один или оба мономера, и могут быть независимо и необязательно включены или исключены из анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению.

2. Иллюстративные форматы биспецифических антител

Как будет понятно специалистам в данной области техники и более подробно обсуждается ниже, анти-TIGIT/анти-PVRIF биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению могут встречаться в различных конфигурациях, как представлено на Фиг. 33 (асимметричные форматы) и 34 (симметричные форматы) (см. также Brinkmann and Kontermann, The making of bispecific antibodies, *MAbs*, 9(2): 182–212 (2017); включен в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления, гетеродимерные формы анти-TIGIT/анти-PVRIG биспецифических антител согласно данному изобретению могут иметь разные валентности, а также быть биспецифическими. В некоторых вариантах осуществления, анти-TIGIT/анти-PVRIG биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению могут быть

бивалентными и биспецифическими, причем одна контрольная точка-цель (например, либо PVRIG, либо TIGIT) связывается одной связывающей частью или антигенсвязывающим доменом (ABD), а другая контрольная точка-цель (например, либо TIGIT, либо PVRIG) связывается второй связывающей частью или антигенсвязывающим доменом (ABD). В некоторых вариантах осуществления, анти-TIGIT/анти-PVRIG биспецифические гетеродимерные антитела согласно данному изобретению могут также быть трехвалентными и биспецифическими, причем первая контрольная точка-цель (например, либо PVRIG, либо TIGIT) связывается двумя связывающими частями или антигенсвязывающими доменами (ABD), а другая контрольная точка-цель (например, либо TIGIT, либо PVRIG) связывается второй связывающей частью или антигенсвязывающим доменом (ABD).

В некоторых вариантах осуществления, формат представляет собой любой из тех, что представлены, например, на Фиг. 33 и 34, а также в WO2015/149077A1 и WO2017/218707, которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Эти форматы также могут быть скомбинированы с любым из вышеперечисленных вариантов.

В. PVRIG-связывающая часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител

Может проявляться специфическое связывание с PVRIG или эпитопом PVRIG, например, антителом, имеющим K_d по меньшей мере около 10^{-4} М, по меньшей мере около 10^{-5} М, по меньшей мере около 10^{-6} М, по меньшей мере около 10^{-7} М, по меньшей мере около 10^{-8} М, по меньшей мере около 10^{-9} М, по меньшей мере около 10^{-10} М, по меньшей мере около 10^{-11} М, по меньшей мере около 10^{-12} М, или больше, где K_d относится к скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антигена. Как правило, антитело, которое специфически связывает антиген, будет иметь K_d , которая в 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 или больше раз выше для контрольной молекулы относительно антигена PVRIG или эпитопа.

В целом, для оптимального связывания с PVRIG, экспрессируемом на поверхности NK- и Т-клеток, антитела предпочтительно имеют K_d меньше чем 50 нМ и наиболее предпочтительно меньше чем 1 нМ, с меньше чем 0,1 нМ и меньше чем 1 пМ и 0,1 пМ обнаружения, использованного в способах согласно данному изобретению.

Также, специфическое связывание для конкретного антигена или эпитопа может проявляться, например, антителом, имеющим показатель КА или Ка для антигена или эпитопа PVRIG, составляющий по меньшей мере в 20, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 или более раз больше для эпитопа по сравнению с контролем, где КА или Ка обозначает скорость ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению связываются с PVRIG человека с K_d 100 нМ или меньше, 50 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, или 1 нМ или меньше (то есть, более высокой аффинностью связывания), или 1 пМ или меньше, при этом K_d определяют с помощью известных способов, например, поверхностного плазмонного резонанса (ППР, например, Biacore assays), ИФА, KINEXA, и наиболее типично ППР при 25° или 37°C.

В некоторых вариантах осуществления, аффинность связывания для анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител может быть скоррелирована с активностью. Антитела, которые проявляют самый высокий максимальный сигнал на Т-лимфоцитах, могут коррелировать с аффинностью в пикомолярном диапазоне. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела могут быть полезны для иммунотерапии на основе Т-лимфоцитов, которая частично основана на их аффинности. Сделана ссылка на последовательности антител из WO2016/134333, тем самым источник включен посредством ссылки, и, в частности, на анти-PVRIG антигенсвязывающие домены, показанные на Фиг. 38 (иллюстрирующая последовательности, которые связывают PVRIG и блокируют взаимодействие PVRIG и PVRL2; включены в данный документ как Фиг. 4), Фиг. 39 (иллюстрирующей последовательности, которые связывают PVRIG, но не блокируют взаимодействие PVRIG и PVRL2; включены в данный документ как Фиг. 5), Фиг. 40 (иллюстрирующая CDR и данные из этих антител; включены в данный документ как Фиг. 6), Фиг. 41 (иллюстрирующая CDR из гибридом, которые связываются и блокируют; включены в данный документ как Фиг. 7), а также Фиг. 35, на которой представлены дополнительные части, связывающие PVRIG, для использования в анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антителах. То есть фигуры и их описания, а также конкретные последовательности и SEQ ID NO: всех антител CPA.7 и CHA.7 (включая CDR, VH и VL и полноразмерные последовательности) из WO2016/134333 явным образом включены в

данный документ.

Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению имеют аффинности связывания (как измерено с использованием методов, описанных в данном документе) в пикомолярном диапазоне, например, от 0,1 до 9 пМ, с предпочтительно от около 0,2 до около 2 пМ, и от около 0,2 до около 0,5 для практического применения.

Антитела к PVRIG, которые могут найти применение в обеспечении PVRIG-связывающей части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению, обозначены следующим образом. Эти антитела к PVRIG, описанные в данном документе, обозначены следующим образом. Антитела к PVRIG имеют идентификационные номера, например, «CPA.7.013». Это отображает комбинацию переменных тяжелых цепей и переменных легких цепей, как продемонстрировано, например, на Фиг. 4А-4АА и Фиг. 5А-5Н. «CPA.7.013.VH» относится к части CPA.7.013 - переменной тяжелой цепи, тогда как «CPA.7.013.VL» представляет собой переменную легкую цепь. «CPA.7.013.vhCDR1», «CPA.7.013.vhCDR2», «CPA.7.013.vhCDR3», «CPA.7.013.vlCDR1», «CPA.7.013.vlCDR2» и «CPA.7.013.vlCDR3», относятся к указанным CDR. «CPA.7.013.HC» обозначает всю тяжелую цепь (например, переменный и константный домен) этой молекулы, а «CPA.7.013.LC» обозначает всю легкую цепь (например, переменный и константный домен) той же молекулы. «CPA.7.013.H1» обозначает полноразмерное антитело, содержащее переменные домены тяжелой и легкой цепей, включая константный домен IgG1 человека (отсюда, H1; последовательности IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 приведены на Фиг. 9 и 21). Соответственно, «CPA.7.013.H2» будет обозначать переменные домены CPA.7.013, соединенные с IgG2 человека. «CPA.7.013.H3» будет обозначать переменные домены CPA.7.013, соединенные с IgG3 человека, а «CPA.7.013.H4» будет обозначать переменные домены CPA.7.013, соединенные с IgG4 человека. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любую из последовательностей антитела к PVRIG и/или последовательностей PVRIG-антигенсвязывающего домена в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Антитела к PVRIG, которые могут найти применение в обеспечении PVRIG-связывающей части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению, обозначены следующим образом. Указанные антитела имеют

идентификационные номера, например, «СРА.7.518.1». Они представляют комбинацию переменных доменов тяжелой и переменных доменов легкой цепей, как изображено, например, на Фиг. 7, причем следует понимать, что эти антитела содержат две тяжелые цепи и две легкие цепи. «СРА.7.518.1.VH» обозначает часть СРА.7.518.1 - переменный домен тяжелой цепи, в то время как «СРА.7.518.1.VL» представляет собой переменный домен легкой цепи. «СРА.7.518.1.vhCDR1», «СРА.7.518.1.vhCDR2», «СРА.7.518.1.vhCDR3», «СРА.7.518.1.vlCDR1», «СРА.7.518.1.vlCDR2» и «СРА.7.518.1.vlCDR3» обозначают указанные CDR. «СРА.7.518.1.HC» обозначает всю тяжелую цепь (например, переменный и константный домен) этой молекулы, а «СРА.7.518.1.LC» обозначает всю легкую цепь (например, переменный и константный домен) той же молекулы. В целом, легкая цепь каппа человека применяется в данном изобретении для константного домена каждого фагового антитела (или антитела гуманизированной гибридомы), хотя в некоторых вариантах осуществления применяется константный домен легкой цепи лямбда. «СРА.7.518.1.H1» обозначает полноразмерное антитело, содержащее переменные домены тяжелой и легкой цепей, включая константный домен IgG1 человека (отсюда, H1; последовательности IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 приведены на Фиг. 21). Соответственно, «СРА.7.518.1.H2» будет обозначать переменные домены СРА.7.518.1, соединенные с IgG2 человека. «СРА.7.518.1.H3» будет обозначать переменные домены СРА.7.518.1, соединенные с IgG3 человека, а «СРА.7.518.1.H4» будет обозначать переменные домены СРА.7.518.1, соединенные с IgG4 человека. Следует обратить внимание, что в некоторых случаях IgG человека могут иметь дополнительные мутации, такие как описаны ниже, и это может быть обозначено соответствующим образом. Например, во многих вариантах осуществления, в IgG4 человека может быть мутация S241P, и это может быть обозначено, например, как «СРА.7.518.1.H4(S241P)». Последовательность IgG4 человека с этим шарнирным вариантом S241P приведена на Фиг. 21. Другими потенциальными вариантами являются IgG1(N297A) (или другие варианты, которые устраняют гликозилирование в этом сайте и, таким образом, многие эффекторные функции, ассоциированные со связыванием FcγRIIIa), и IgG1 (D265A), который уменьшает связывание с рецепторами FcγR. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любую из последовательностей антитела к PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-

TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любую из последовательностей PVRIG-антигенсвязывающего домена в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

В данном изобретении дополнительно предлагаются переменные домены тяжелой и легкой цепей, а также полноразмерные тяжелые и легкие цепи, любые из которых можно применять в качестве части, связывающей PVRIG, для анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение предлагает scFv, которые связываются с PVRIG, содержащие переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, соединенные с помощью линкера scFv, как описано выше. Домены VL и VH могут находиться в любой ориентации, например, от N- до C-конца «VH-линкер-VL» или «VL-линкер-VH». Они названы согласно их составным частям; например, «scFv-СНА.7.518.1VH-линкер-VL» или «scFv-СРА.7.518.1.VL-линкер-VH». Таким образом, «scFv-СРА.7.518.1» может быть в любой ориентации. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать scFv, что связывается с PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Данное изобретение предлагает антигенсвязывающие домены, включая полноразмерные антитела, которые содержат ряд специфических, перечисленных наборов из 6 CDR. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любой из наборов из 6 CDR из последовательностей антитела к PVRIG, предложенных в данном документе, в связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

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

Во многих вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению являются человеческими (происходящими из фага) и блокируют связывание PVRIG и PVL2. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательность антитела к PVRIG и/или антигенсвязывающего домена, способного как связывать, так и блокировать взаимодействие рецептор-лиганд, в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-

PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать CDR из последовательности антитела к PVRIG, способные как связывать, так и блокировать взаимодействие рецептор-лиганд, в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Антитела к CPA, а также последовательности CDR, которые связывают и блокируют взаимодействие рецептор-лиганд, являются такими, как показано ниже, с указанием их компонентов, последовательности для которых приведены на Фиг. 4:

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

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

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

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

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

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

CPA.7.010, CPA.7.010.VH, CPA.7.010.VL, CPA.7.010.HC, CPA.7.010.LC,

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

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

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

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

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

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

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

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

CPA.7.019, CPA.7.019.VH, CPA.7.019.VL, CPA.7.019.HC, CPA.7.019.LC,

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

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

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

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

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

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

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

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

CPA.7.040, CPA.7.040.VH, CPA.7.040.VL, CPA.7.040.HC, CPA.7.040.LC,

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

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

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

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

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

Кроме того, существует ряд антител к CPA, сгенерированных в данном изобретении, которые связываются с PVRIG, но не блокируют взаимодействие PVRIG и PVLR2. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательность антитела к PVRIG и/или антигенсвязывающего домена, способного связывать, но не блокировать взаимодействие рецептор-лиганд, в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать CDR из последовательности антитела к PVRIG, способные связывать, но не блокировать взаимодействие рецептор-лиганд, в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Антитела к CPA, а также последовательности CDR, которые связывают, но не блокируют взаимодействие рецептор-лиганд, являются такими, как показано ниже, с указанием их компонентов, последовательности для которых приведены на Фиг. 4:

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

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

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

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

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

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

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

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

Как обсуждается в данном документе, изобретение дополнительно предлагает варианты вышеуказанных компонентов, включая варианты в CDR, как обозначено выше. Кроме того, вариабельные домены тяжелых цепей могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичными последовательностям «VH» в данном документе и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Предлагаются вариабельные домены легких цепей, которые могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «VL» в данном изобретении и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Аналогичным образом, предлагаются тяжелые и легкие цепи, которые на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «HC» и «LC» в данном изобретении и/или содержат от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или более, когда применяются варианты Fc. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любую из последовательностей антитела к PVRIG и/или антигенсвязывающего домена в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Кроме того, данное изобретение предлагает ряд антител к CHA, которые представляют собой мышинные антитела, полученные из гибридом. Как хорошо известно в данной области техники, шесть CDR являются пригодными, когда их помещают либо в каркасные вариабельные области тяжелой и легкой цепей человека, либо, когда вариабельные области тяжелой и легкой цепей гуманизированы.

Анти-PVRIG и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любой из следующих наборов CDR CHA из последовательностей антитела к PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению. Соответственно, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые содержат следующие наборы CDR CHA в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, последовательности которых показаны на Фиг. 7:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CHA.7.518.4.vhCDR1, CHA.7.518.4.vhCDR2, CHA.7.518.4.vhCDR3, CHA.7.518.4.vlCDR1, CHA.7.518.4.vlCDR2, и CHA.7.518.4.vlCDR3.

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

Кроме того, каркасные области переменных доменов тяжелых и легких цепей могут быть гуманизированы, как известно в данной области техники (при необходимости в CDR генерируются случайные варианты), и, таким образом, могут быть созданы гуманизированные варианты цепей VH и VL Фиг. 7A-7DD. Дополнительно,

гуманизированные переменные домены тяжелой и легкой цепей затем могут быть слиты с константными областями человека, такими как константные области из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В частности, как известно в данной области техники, цепи VH и VL мыши могут быть гуманизированы, как известно в данной области техники, например, с помощью программы IgBLAST на сайте NCBI, как описано в публикации Ye et al. *Nucleic Acids Res.* 41:W34-W40 (2013), включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме для способов гуманизации. IgBLAST анализирует мышиную последовательность VH и/или VL мыши и сравнивает ее с библиотекой известных последовательностей зародышевой линии человека. Как продемонстрировано в данном документе, для гуманизированных последовательностей, сгенерированных в данном изобретении, в качестве баз данных применяли гены VH человека IMGT (F+ORF, 273 последовательности зародышевой линии) и гены каппа VL человека IMGT (F+ORF, 74 последовательности зародышевой линии). Были выбраны пять иллюстративных последовательностей CHA: CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2 и CHA.7.524 (см. Фиг. 7A-7DD для последовательностей VH и VL). Для этого варианта осуществления гуманизации, зародышевая линия IGHV1-46 человека (аллель1) была выбрана для всех 5 в качестве акцепторной последовательности и области присоединения тяжелой цепиIGHJ4 (аллель1) человека (ген J). Для трех из четырех (CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1 и CHA.7.538_2) зародышевая линия человека IGKV1-39 (аллель 1) была выбрана в качестве акцепторной последовательности и легкой цепи человека IGKJ2 (аллель1) (ген J). Ген J был выбран из последовательностей области присоединения человека, собранных в IMGT®, международной информационной системе ImMunoGeneTics, по адресу www.imgt.org. CDR были определены в соответствии с определением AbM (см. www.bioinfo.org.uk/abs/). Фиг. 11A-11I иллюстрируют гуманизированные последовательности, а также некоторые возможные изменения для оптимизации связывания с PVRIG. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любую из этих последовательностей гуманизированного антитела PVRIG или антигенсвязывающего домена в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности антитела CHA.7.518 к PVRIG в качестве связывающей

PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности антитела СНА.7.530 к PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности антитела СНА.7.538_1 к PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательность антитела СНА.7.538_2 к PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности антитела СНА.7.518.4 к PVRIG в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Специфические гуманизированные антитела антител СНА включают в себя те, что показаны на Фиг. 11А-11I, Фиг. 12А-12Е и Фиг. 13. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности антитела СНА к PVRIG, как показано на Фиг. 11А-11I, Фиг. 12А-12Е и Фиг. 13 в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Как будет понятно специалистам в данной области техники, каждая из гуманизированных последовательностей переменного домена тяжелой цепи (гуманизированная тяжелая; НН) и переменного домена легкой цепи (гуманизированная легкая, НL) может быть объединена с константными областями IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. То есть СНА.7.518.НН1 представляет собой первый гуманизированный переменный домен тяжелой цепи, а СНА.7.518.НН1.1 представляет собой полноразмерную тяжелую цепь, содержащую гуманизованную последовательность «НН1» с константной областью IgG1 (СНА.7.518.НН1.2 представляет собой СНА.7.518.НН1 с IgG2 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит последовательности PVRIG, представленные на Фиг. 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26 и/или 40 в качестве связывающей PVRIG части.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG антитела согласно данному изобретению включают в себя анти-PVRIG антитела, при этом последовательности V_H и V_L различных анти-PVRIG антител могут быть «смешаны и подобраны» для создания

других анти-PVRIG антител. Связывание PVRIG такими «смешанными и подобранными» антителами можно испытать с помощью анализов связывания, описанных выше, например, ИФА). В некоторых вариантах осуществления, когда цепи V_H и V_L являются смешанными и подобранными, последовательность V_H из конкретной пары V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_H . Аналогично, в некоторых вариантах осуществления, последовательность V_L из конкретной пары V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_L . Например, последовательности V_H и V_L гомологичных антител являются особенно пригодными для смешивания и подбора. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности V_H и V_L PVRIG из различных анти-PVRIG антител, которые были «смешаны и подобраны» в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Соответственно, указанные антитела согласно данному изобретению могут содержать аминокислотные последовательности CDR, выбранные из группы, состоящей из (a) последовательностей, перечисленных в данном документе; (b) последовательностей, которые отличаются от аминокислотных последовательностей CDR, указанных в (a), на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или большее количество аминокислотных замен; (c) аминокислотных последовательностей, имеющих 90% или больше, 95% или больше, 98% или больше, или 99% или больше идентичности с последовательностями, указанными в (a) или (b); (d) полипептида, имеющего аминокислотную последовательность, кодируемую полинуклеотидом, имеющим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислоты, как указано в данном документе. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности CDR варианта антитела к PVRIG, в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Кроме того, в определение антител к PVRIG включены антитела, которые имеют идентичность с антителами анти-PVRIG, перечисленными в данном документе. То есть, в определенных вариантах осуществления, анти-PVRIG антитело согласно данному изобретению содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны выделенным аминокислотным последовательностям анти-PVRIG предпочтительных иммунных анти-PVRIG молекул, соответственно, при этом указанные антитела сохраняют желаемые

функциональные свойства родительских анти-PVRIG антител. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных позиций, совместно используемых последовательностями (например, % гомологии = количество идентичных позиций /общее количество позиций X 100), принимая во внимание количество гэпов и длину каждого гэпа, который необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с помощью математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах ниже. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны выделенным аминокислотным последовательностям анти-PVRIG, как описано в данном документе.

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

В дополнительном или альтернативном варианте, белковые последовательности согласно данному изобретению можно дополнительно использовать в качестве «последовательности запроса» для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации родственных последовательностей. Такой поиск может быть выполнен с помощью программы XBLAST (версия 2.0) от Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10. Поиски белков с помощью BLAST могут быть выполнены с помощью программы XBLAST, бал = 50, длина слова = 3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам антител, согласно, по меньшей мере, некоторым вариантам осуществления изобретения. Чтобы получить выравнивания с пробелами для целей сравнения, можно использовать Gapped BLAST, как описано в

Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST).

В целом, процент идентичности для сравнения между антителами к PVRIG составляет по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. Процент идентичности может быть вдоль всей аминокислотной последовательности, например, всей тяжелой или легкой цепи, или вдоль части цепей. Например, в определение анти-PVRIG антител согласно данному изобретению включены антитела, которые имеют идентичность вдоль всей вариабельной области (например, когда идентичность составляет 95% или 98% идентичности вдоль вариабельных областей), или вдоль всей константной области, или вдоль только домена Fc. В частности, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые имеют PVRIG-связывающие части или антигенсвязывающие домены, имеющие процент идентичности с антителом СНА.7.518.4 по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

Кроме того, также включены последовательности, которые могут иметь идентичные CDR, но быть изменены в вариабельном домене (или всей тяжелой или легкой цепи). Например, антитела к PVRIG включают в себя антитела с CDR, которые идентичны тем, которые показаны на Фиг. 8A-8D, но идентичность которых вдоль вариабельной области может быть ниже, например, с процентом идентичности 95% или 98%. В частности, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые имеют PVRIG-связывающие части или антигенсвязывающие домены, с CDR которые идентичны СНА.7.518.4, но каркасные области которых идентичны СНА.7.518.4 на 95% или 98%.

Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать CDR, идентичные тем, которые показаны на Фиг. 8A-8D как часть связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Кроме того, также включены последовательности, которые могут иметь идентичные CDR, но быть изменены в вариабельном домене (или всей тяжелой или легкой цепи). Например, антитела к PVRIG включают в себя антитела с CDR, которые

идентичны тем, которые показаны на Фиг. 35А-35D, но идентичность которых вдоль вариабельной области может быть ниже, например, с процентом идентичности 95% или 98%.

Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать CDR, идентичные тем, которые показаны на Фиг. 35А-35D как часть связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть происходит из анти-PVRIG антитела, как предусмотрено в WO 2017/041004 (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления, связывающая PVRIG часть происходит из анти-PVRIG антитела, как предусмотрено в WO 2018/017864 (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

1. Антитела к PVRIG, которые конкурируют за связывание с пронумерованными антителами

Данное изобретение предлагает не только пронумерованные антитела, но и дополнительные антитела, которые конкурируют с пронумерованными антителами (номера CPA и CHA, перечисленные в данном документе, которые специфически связываются с PVRIG), за специфическое связывание с молекулой PVRIG. Антитела к PVRIG согласно данному изобретению «группируются» в разные эпитопные группы. В данном документе выделено четыре отдельных группы; 1) эпитопная группа, в которую входят все CPA.7.002, CPA.7.003, CPA.7.005, CPA.7.007, CPA.7.010, CPA.7.012, CPA.7.015, CPA.7.016, CPA.7.017, CPA.7.019, CPA.7.020, CPA.7.021, CPA.7.024, CPA.7.028, CPA.7.032, CPA.7.033, CPA.7.036, CPA.7.037, CPA.7.038, CPA.7.043, CPA.7.046 и CPA.7.041; 2) эпитопная группа, в которую входят все CPA.7.004, CPA.7.009, CPA.7.011, CPA.7.014, CPA.7.018, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.034, CPA.7.040, CPA.7.045 и CPA.7.047; 3) CPA.7.039, которое определяет различие между группой 1 и группой 2, в которой группа 1 блокирует связывание CPA.7.039, а группа 2 помещает лиганд в «сэндвич» с CPA.7.039, и группа 4) с CPA.7.050. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать последовательности антител к PVRIG и/или антигенсвязывающих доменов (номера CPA и CHA, перечисленные в данном документе, которые специфически связываются с PVRIG), в качестве связывающей PVRIG части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

Таким образом, изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, где связывающая PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител способна конкурировать за связывание с антителами, которые находятся в группе 1, с антителами, которые находятся в группе 2, с антителами, которые находятся в группе 3, и/или с антителами, которые находятся в группе 4.

Дополнительные анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые конкурируют с пронумерованными антителами генерируют так, как известно в данной области техники и как в целом описано ниже. Исследования конкурентного связывания можно проводить, как известно в данной области техники, в целом с использованием анализов связывания ППР/Biacore®, а также ИФА и клеточных анализов.

С. Связывающая TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител

Описанные в данном документе анти-TIGIT и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела могут содержать последовательность антитела к TIGIT и/или антигенсвязывающего домена, как часть связывающей TIGIT части, где антитела к TIGIT помечены следующим образом. Такие антитела к TIGIT имеют идентификационные номера, например, «CPA.9.086». Они представляют комбинацию переменных доменов тяжелой и переменных доменов легкой цепей, как изображено, например, на Фиг. 23, причем следует понимать, что эти антитела содержат две тяжелые цепи и две легкие цепи. «CPA.9.086.VH» обозначает часть CPA.9.086 - переменный домен тяжелой цепи, в то время как «CPA.9.086.VL» представляет собой переменный домен легкой цепи. «CPA.9.086.vhCDR1», «CPA.9.086.vhCDR2», «CPA.9.086.vhCDR3», «CPA.9.086.vlCDR1», «CPA.9.086.vlCDR2» и «CPA.9.086.vlCDR3» относятся к указанным CDR. «CPA.9.086.HC» обозначает всю тяжелую цепь (например, переменный и константный домен) этой молекулы, а «CPA.9.086.LC» обозначает всю легкую цепь (например, переменный и константный домен) той же молекулы. В целом, легкая цепь каппа человека применяется в данном изобретении для константного домена каждого фагового антитела (или антитела гуманизированной гибридомы), хотя в некоторых вариантах осуществления применяется константный домен легкой цепи лямбда. «CPA.9.086.H1» обозначает полноразмерное антитело, содержащее переменные домены тяжелой и легкой цепей, включая константный домен IgG1 человека (отсюда, H1; последовательности IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 приведены на Фиг. 9 и 21). Соответственно, «CPA.9.086.H2» будет обозначать переменные домены CPA.9.086, соединенные с IgG2 человека. «CPA.9.086.H3» будет обозначать переменные домены CPA.9.086, соединенные с IgG3 человека, а «CPA.9.086.H4» будет обозначать переменные домены CPA.9.086, соединенные с IgG4 человека. Следует обратить внимание, что в некоторых случаях IgG человека могут иметь дополнительные мутации, такие как описаны ниже, и это может быть обозначено соответствующим образом. Например, во многих вариантах осуществления данного изобретения в IgG4 человека может быть мутация S241P, и это может быть обозначено, например, как «CPA.9.086.H4 (S241P)». Последовательность IgG4 человека с этим шарнирным вариантом S241P приведена на Фиг. 21. Другими

потенциальными вариантами являются IgG1(N297A) (или другие варианты, которые устраняют гликозилирование в этом сайте и, таким образом, многие эффекторные функции, ассоциированные со связыванием FcγRIIIa), и IgG1 (D265A), который уменьшает связывание с рецепторами FcγR. Анти-TIGIT и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любую из последовательностей доменов антитела к TIGIT в качестве связывающей TIGIT части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-TIGIT и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать TIGIT-антигенсвязывающие домены в качестве связывающей TIGIT части анти-TIGIT и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител.

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

В некоторых вариантах осуществления, изобретение предлагает scFv, которые связываются с TIGIT, содержащие переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, соединенные с помощью линкера scFv, как описано выше. Домены VL и VH могут находиться в любой ориентации, например, от N- до C-конца «VH-линкер-VL» или «VL-линкер-VH». Они названы согласно их составным частям; например, «scFv-CPA.9.086.VH-линкер-VL» или «scFv-CPA.9.086.VL-линкер-VH». Таким образом, «scFv-CPA.9.086» может быть в любой ориентации. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любой scFv, который связывается с TIGIT, как часть связывающей TIGIT части анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут содержать любой scFv, который связывается с TIGIT, как часть TIGIT-антигенсвязывающего домена анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител. В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит последовательности PVRIG, представленные на Фиг. 26 в качестве связывающей PVRIG части. Во многих вариантах осуществления, антитела согласно данному изобретению являются человеческими (полученными из фага) и блокируют связывание TIGIT и PVR. Как показано на Фиг. 3 и 4, антитела CPA, которые связывают и блокируют взаимодействие рецептор-лиганд, такие как представлено ниже, также с указанием их компонентов (как обсуждается в разделе «Последовательность»), последовательности всех конструкций, кроме scFv, представлены в перечне

последовательностей, а также на Фиг. 24):

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

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

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

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

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

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

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

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

CPA.9.089.vlCDR2, CPA.9.089.vlCDR3 и scFv-CPA.9.089;

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

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

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

Кроме того, данное изобретение предлагает ряд антител к СНА, которые представляют собой мышинные антитела, полученные из гибридом. Как хорошо известно в данной области техники, шесть CDR могут быть использованы, когда они помещены либо в каркасные области переменных доменов тяжелых и легких цепей человека, либо когда переменные домены тяжелых и легких цепей являются гуманизированными. Соответственно, данное изобретение предлагает антитела, обычно полноразмерные или в виде scFv-доменов, которые содержат следующие наборы CDR, последовательности которых представлены на Фиг. 23 и/или в перечне последовательностей:

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

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

СНА.9.536.4, СНА.9.536.4.VH, СНА.9.536.4.VL, СНА.9.536.4.HC, СНА.9.536.4.LC, СНА.9.536.4.H1, СНА.9.536.4.H2, СНА.9.536.4.H3; СНА.9.536.4.H4,

CHA.9.536.4.H4(S241P), CHA.9.536.4.vhCDR1, CHA.9.536.4.vhCDR2, HA.9.536.4.vhCDR3, CHA.9.536.4.vlCDR1, CHA.9.536.4.vlCDR2 и CHA.9.536.4.vhCDR3;

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

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

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

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

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

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

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

CHA.9.560.5, CHA.9.560.5VH, CHA.9.560.5.VL, CHA.9.560.5.HC, CHA.9.560.5.LC,

CHA.9.560.5.H1, CHA.9.560.5.H2, CHA.9.560.5.H3; CHA.9.560.5.H4,
CHA.9.560.5.vhCDR1, CHA.9.560.5.vhCDR2, CHA.9.560.5.vhCDR3, CHA.9.560.5.vlCDR1,
CHA.9.560.5.vlCDR2 и CHA.9.560.5.vhCDR3;

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

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

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

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

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

CHA.9.547.2, CHA.9.547.2VH, CHA.9.547.2.VL, CHA.9.547.2.HC, CHA.9.547.
2.LC, CHA.9.547.2.H1, CHA.9.547.2.H2, CHA.9.547.2.H3; CHA.9.547.2.H4,
CHA.9.547.2.H4(S241P), CHA.9.547.2.vhCDR1, CHA.9.547.2.vhCDR2, CHA.9.547.
2.vhCDR3, CHA.9.547.2.vlCDR1, CHA.9.547.2.vlCDR2 и CHA.9.547.2.vhCDR3;

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

CHA.9.547.4, CHA.9.547.4VH, CHA.9.547.4.VL, CHA.9.547.4.HC, CHA.9.547.

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

CHA.9.547.6, CHA.9.547. 6 VH, CHA.9.547. 6.VL, CHA.9.547. 6.HC, CHA.9.547. 6.LC, CHA.9.547. 6.H1, CHA.9.547. 6.H2, CHA.9.547. 6.H3; CHA.9.547.6.H4, CHA.9.547.6.H4(S241P), CHA.9.547. 6.vhCDR1, CHA.9.547. 6.vhCDR2, CHA.9.547. 6.vhCDR3, CHA.9.547. 6.vlCDR1, CHA.9.547. 6.vlCDR2 и CHA.9.547. 6.vhCDR3;

CHA.9.547.7, CHA.9.547. 7VH, CHA.9.547. 7.VL, CHA.9.547. 7.HC, CHA.9.547. 7.LC, CHA.9.547. 7.H1, CHA.9.547. 7.H2, CHA.9.547. 7.H3; CHA.9.547.7.H4, CHA.9.547.7.H4(S241P), CHA.9.547. 7.vhCDR1, CHA.9.547. 7.vhCDR2, CHA.9.547. 7.vhCDR3, CHA.9.547. 7.vlCDR1, CHA.9.547. 7.vlCDR2 и CHA.9.547. 7.vhCDR3;

CHA.9.547.8, CHA.9.547. 8VH, CHA.9.547. 8.VL, CHA.9.547. 8.HC, CHA.9.547.8.LC, CHA.9.547. 8.H1, CHA.9.547. 8.H2, CHA.9.547. 8.H3; CHA.9.547.8.H4, CHA.9.547.8.H4(S241P), CHA.9.547. 8.vhCDR1, CHA.9.547. 8.vhCDR2, CHA.9.547. 8.vhCDR3, CHA.9.547. 8.vlCDR1, CHA.9.547. 8.vlCDR2 и CHA.9.547. 8.vhCDR3;

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

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

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

CHA.9.541.3, CHA.9.541. 3.VH, CHA.9.541. 3.VL, CHA.9.541. 3.HC, CHA.9.541. 3.LC, CHA.9.541. 3.H1, CHA.9.541. 3.H2, CHA.9.541. 3.H3; CHA.9.541.3.H4, CHA.9.541.3.H4(S241P), CHA.9.541. 3.vhCDR1, CHA.9.541. 3.vhCDR2, CHA.9.541.

3.vhCDR3, CHA.9.541. 3.vlCDR1, CHA.9.541. 3.vlCDR2 и CHA. 9.541. 3.vhCDR3;

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

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

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

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

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

CHA.9.547.18.vhCDR1, CHA.9.547.18.vhCDR2, CHA.9.547.18.vhCDR3, CHA.9.547.18.vlCDR1, CHA.9.547.18.vlCDR2, и CHA.9.547.18.vlCDR3.

В случае scFv, содержащих CDR вышеуказанных антител, они помечены как scFv, которые включают в себя scFv, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи с vhCDR, линкер и вариабельный домен легкой цепи с vlCDR, опять же, как указано выше в любой ориентации. Таким образом, изобретение включает в себя scFv-CHA.9.536.3.1, scFv-CHA.9.536.3, scFv-CHA.9.536.4, scFv-CHA.9.536.5, scFv-CHA.9.536.7, scFv-CHA.9.536.8, scFv-CHA.9.560.1, scFv-CHA.9.560.3, scFv-CHA.9.560.4, scFv-CHA.9.560.5, scFv-CHA.9.560.6, scFv-CHA.9.560.7, scFv-CHA.9.560.8, scFv-CHA.9.546.1, scFv-CHA.9.547.1, scFv-CHA.9.547.2, scFv-CHA.9.547.3, scFv-CHA.9.547.4, scFv-CHA.9.547.6, scFv-CHA.9.547.7, scFv-CHA.9.547.8, scFv-CHA.9.547.9, scFv-CHA.9.547.13, scFv-CHA.9.541.1,

scFv-СНА.9.541.3, scFv-СНА.9.541.4, scFv-СНА.9.541.5, scFv-СНА.9.541.6, scFv-СНА.9.541.7 и scFv-СНА.9.541.8.

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

Как обсуждается в данном документе, изобретение дополнительно предлагает варианты вышеуказанных компонентов (СРА и СНА), включая варианты в CDR, как обозначено выше. Таким образом, данное изобретение предлагает антитела, содержащие набор из 6 CDR, как указано в данном документе, которые могут содержать одно, два или три аминокислотные различия в наборе CDR, при условии, что антитело все еще связывается с TIGIT. В данной области техники известны подходящие анализы, такие как анализы Biacore, для испытания анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, которое содержит мутации, если сравнивать с последовательностями CDR, описанными в данном документе.

Кроме того, данное изобретение дополнительно предлагает применение вариантов вышеуказанных переменных доменов тяжелых и легких цепей. В этом случае переменные домены тяжелых цепей могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичными последовательностям «VH» в данном изобретении, и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или больше, когда используют варианты Fc. Предлагаются переменные домены легких цепей, которые могут быть на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «VL» в данном изобретении (и, в частности, СРА.9.086) и/или содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен или больше, когда используют варианты Fc. В этих вариантах осуществления, изобретение включает в себя такие вышеуказанные варианты до тех пор, пока анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело все еще связывается с TIGIT. В данной области техники известны подходящие анализы, такие как анализы Biacore, для испытания анти-TIGIT антитела, которое содержит мутации, если сравнивать с последовательностями CDR, описанными в данном документе.

Аналогичным образом, предлагаются тяжелые и легкие цепи, которые на 80%, 90%, 95%, 98% или 99% идентичны последовательностям «HC» и «LC» в данном изобретении (и в частности СРА.9.086), и/или содержат от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 аминокислотных замен, или больше, когда используют варианты Fc. В этих вариантах осуществления, изобретение включает в себя такие вышеуказанные варианты до тех пор,

пока анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело все еще связывается с TIGIT. В данной области техники известны подходящие анализы, такие как анализы Biacore, для испытания анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, которое содержит мутации, если сравнивать с последовательностями CDR, описанными в данном документе.

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

В частности, как известно в данной области техники, цепи VH и VL мыши могут быть гуманизированы, как известно в данной области техники, например, с помощью программы IgBLAST на сайте NCBI, как описано в публикации Ye et al. *Nucleic Acids Res.* 41:W34-W40 (2013), включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме для способов гуманизации. IgBLAST анализирует мышиную последовательность VH и/или VL мыши и сравнивает ее с библиотекой известных последовательностей зародышевой линии человека. Как продемонстрировано в данном документе, для гуманизированных последовательностей, сгенерированных в данном изобретении, в качестве баз данных применяли гены VH человека IMGT (F+ORF, 273 последовательности зародышевой линии) и гены каппа VL человека IMGT (F+ORF, 74 последовательности зародышевой линии). Были выбраны иллюстративные пять последовательностей СНА: СНА.9.536, СНА.9.560, СНА.9.546, СНА.9.547 и СНА.9.541 (см. Фиг. 23). Для этого варианта осуществления гуманизации, зародышевая линия IGHV1-46 человека (аллель1) была выбрана для всех 5 в качестве акцепторной последовательности и области присоединения тяжелой цепи IGHI4 (аллель1) человека (ген J). Для трех из четырех (СНА.7.518, СНА.7.530, СНА.7.538_1 и СНА.7.538_2) зародышевая линия человека IGKV1-39 (аллель 1) была выбрана в качестве акцепторной

последовательности и легкой цепи человека IGKJ2 (аллель1) (ген J). Ген J был выбран из последовательностей соединяющей области человека, собранных в IMGT®, международной информационной системе ImMunoGeneTics, по адресу www.imgt.org. CDR были определены в соответствии с определением AbM (см. www.bioinfo.org.uk/abs/). В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению включают в себя связывающие TIGIT участки или антигенсвязывающие домены, в которых последовательности V_H и V_L разных TIGIT-связывающих частей или антигенсвязывающих доменов могут быть «смешаны и подобраны» для создания других связывающих TIGIT участков, или антигенсвязывающих доменов. Связывание TIGIT такими «смешанными и подобранными» анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическими антителами можно тестировать с помощью описанных выше анализов связывания, например, анализов ИФА или Biacore. В некоторых вариантах осуществления, когда цепи V_H и V_L являются смешанными и подобранными, последовательность V_H из конкретной пары V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_H . Аналогично, в некоторых вариантах осуществления, последовательность V_L из конкретной пары V_H/V_L заменяют структурно подобной последовательностью V_L . Например, последовательности V_H и V_L гомологичных антител являются особенно пригодными для смешивания и подбора.

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

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое

антитело содержит следующие последовательности (Фиг. 26; аминокислотные замены для гетеродимеризационного подхода выступа в отверстие выделены жирным шрифтом и подчеркнуты):

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIY
PYIGGSGYAQKFFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKRVESK
YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQ
KSLSLSPGK (SEQ ID NO:3175);*

CHA.7.518.1.H4 (S241P) VL Сканна

*DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPKAPKLLIYEATNLA
EGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:3176);*

и

CPA.9.086 HC Слямбда Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V

*EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
AGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDV
WGQGTITVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTCESESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS*

VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3177);

CPA.9.086 LC CH1

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQ
RPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID
 NO: 3178).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
 YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAMD
 YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
 AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
 NO:1544);

и

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYGYM
 DVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 (SEQ ID NO:1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180);

и

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDТАVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGTТVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDFRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCАVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTЛVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO: 3180);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит одну из следующих анти-PVRIG последовательностей: () в последовательностях ниже обозначает делецию относительно эталонной аминокислотной последовательности IgG4 человека. Жирным шрифтом обозначены аминокислотные замены относительно эталонной последовательности IgG4.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит одну из следующих последовательностей:

CHA.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
 LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
 GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTAR
 NAMDYWGQGLVTVSSESKYGPCCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS**QEQ**MTKNQV**K**LTC**L**VK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 3217);

CHA.7.518.1 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRVSENIYSN
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFHWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPCCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS**QEQ**MTKNQV**K**LTC**L**
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 3227);

CHA.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN

LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
 GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTAR
 NAMDYWGQGLTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVS
 GFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3237);

CHA.7.518.1 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGLTVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSN
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDV
 SGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3247);

CHA.7.518.1 hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G; (SEQ ID NO:3257);

CHA.7.518.1 hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA(GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENN
 YKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG;
 (SEQ ID NO:3267);

**CHA.7.518.1 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3277);

**CHA.7.518.1 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L
 T366W Выступ**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPG; (SEQ ID NO:3287);

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V

Отверстие

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
MDYWGQGTLLTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G; (SEQ ID NO:3297);

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
MDYWGQGTLLTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G; (SEQ ID NO:3307);

CHA.7.518.4 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
ggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGTLLTVSSVSESKYGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3317);

CHA.7.518.4 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDV
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3327);

CHA.7.518.4 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
 LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
 GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTAR
 NAMDYWGQGTLLVTVSSESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCDVS
 GFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3337);

CHA.7.518.4 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDV
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDV
 SGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCS
 VMHEALHNHYTQKLSLSPG (SEQ ID NO:3347);

CHA.7.518.4 hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN
 NYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSP
 G (SEQ ID NO:3357);

CHA.7.518.4 hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENN
 YKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPG
 (SEQ ID NO:3367);

**CHA.7.518.4 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK

VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3651);

**CHA.7.518.4 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L
 T366W Выступ**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3652);

**CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V
 Отверстие**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3397);

или

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLTVSSASASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS
 PG (SEQ ID NO:3407).

В некоторых вариантах осуществления, анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит одну из следующих ант-PVRIG последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQTASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsggggEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGTITVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTITVTVSSgggsgggsgggsggggQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQTASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
LPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGT TTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSDTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQEN

NYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G (SEQ ID NO:3457);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSDTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYR VVS VLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENN
YKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:3467);

**CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
WKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
KTVA PTECSESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVSQ
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVS VLT VLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSR LTV D KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3477);

**CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L
T366W Выступ**

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
WKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE

KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие
 EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS~~Q~~DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NYKTTPPVLDSDGSFFLVSR~~L~~TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3497);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ
 EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQ~~DEL~~TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 PG (SEQ ID NO:3507);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1
 DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA

TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGT LVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGT LVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGT LVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM

DYWGQGTLLTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557);

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSDTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
 KTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3567);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:3653);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D
 M348L T366W Выступ**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3654);

**CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V
 Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTPPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO:3597);

или

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSP
G (SEQ ID NO:3607).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
ggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3217);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL

EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGT TTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGS QSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENN
 YKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKggggsg

gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYA
 MDYWGQGTLVTVSSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSDTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
 KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
 LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGGLEWM
 GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAREDKTAR
 NAMDYWGQGLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKQVTKLTKLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
 MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3217);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGTITVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTITVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 VVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS

RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWEEGDFV
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKEYTCNVDHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENN
 YKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGSGKQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGTITVTVSSSESKYGPCCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSGKQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTITVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG

QSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
 KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSN
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3227);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих

последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGT TTVTVSSggggsgggsgggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
 RPNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENN
 YK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGKLEIKggggsg
gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
TISGSGKQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
MDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
YPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
QSYPTYFGQGKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
YPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSDTKVDKRVESK
YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY

KTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
ggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGLTVTSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVS
GFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3237);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCARDP
LPLHYYGMDVWGQGTITVTSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDV**K**QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQV**K**L
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQTSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN
 NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGTLLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYIAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVS SVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYIAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557);

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSN
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVS SVLTVLHQD

WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDV
SGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3247);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRSASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
LPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRSASGNPGRVTISCSGSSSNMGR
RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG

MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQV~~KL~~TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYA
 MDYWGQGTTLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQV~~KL~~TCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTTLTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQV~~KL~~TCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS

GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQVVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG
 YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAREDKTARN
 AMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV
 VESKYGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQ
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
 PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQVVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
 LSLSPG (SEQ ID NO:3257);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQTSA SLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsggggEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGT TTVVSSSESKYGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL

HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsgggsgsQSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGR
RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQTASLTISGLQSEDEAEYFC
AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSDTKVDKRVES
KYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENN
YKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
SHTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGKLEIKggggsg
gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
MDYWGQGTLLVTVSSESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSTRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSDTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
 KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG
 YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARN

AMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKR
 VESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQ
 FNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
 PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDG
 QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSVMHEALHNHYTQKS
 LSLSPG (SEQ ID NO:3267);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из следующего:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGTITVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTITVTVSSgggsgggsgggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 VVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGSSFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG
 YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREDKTARN
 AMDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQ
 WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLS
 SPVTKSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3655);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA

WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:3487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:3507);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D
 M348L T366W Выступ**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKLSLSLSPG (SEQ ID NO:3656);

и

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS

GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVE
 SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3607).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

**CHA.7.518.1 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L
 T366W Выступ**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3657);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

**CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGTITVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD

EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие
EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPN
NYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G (SEQ ID NO:3497);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:3658);

и

**CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V
Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM

DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
 SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDSFLLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3597).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V

Отверстие

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQLSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NYKTTTPVLDSGDSFLLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3297);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L

T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTITVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
PG (SEQ ID NO:3507);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D
M348L T366W Выступ**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQ
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3659);

и

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE

SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3607).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
 PG (SEQ ID NO:3307);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

**CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTLLTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3497);

CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQE
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW
 ESNQGPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:3660);

и

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

KTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3597).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
ggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGLTVTSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3317);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCARDP
LPLHYYGMDVWGQGTITVTSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWEEGDVVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS

YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGR
 RPNVWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGS QSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENN
 YKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYA
 MDYWGQGTLLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSDTKVDKRVESK
 YGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
 KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDV
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
 SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3327);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRSASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsggggEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGT TTVTVSSggggsgggsgggsggggQSALTQPRSASGNPGRVTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIKggggsgggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA MDYWGQGTLLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLLTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY

VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsg
ggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGTLLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA(GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVS
GFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3337);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
LPLHYYGMDVWGQGTITVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA(GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQTSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGTLLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDV
 LAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
 HFWGTPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
 VTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYR VVSVLTVLHQD
 WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDV

SGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3347);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
ggggsgggsggggsEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
LPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsggggsQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVES

KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPN
 NYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGSGKQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKG
 FYPYPSDIAVEWESNGQPNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKG
 FYPYPSDIAVEWESNGQPNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 hIgG4 Вариант 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVKTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3357);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsgggsggggEVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGTITVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3437);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGTTVTVSSggggsgggsgggsgggsggSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGR
 RPNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQTASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
 CDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3447);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3467);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITICRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYA
 MDYWGQGTLLTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
 YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVM

HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3537);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
WYQQKPKGAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
QSYPTYFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGF
YPSDIAVEWESDGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3547);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVESK
YGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNY
KTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRWEEGDVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:3567).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 hIgG4 Вариант 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCAREDKTARNA
MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW

YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENN
 YKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3367);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 gggsgggsgggsggggEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL
 EWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDP
 LPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3417);

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSgggsgggsgggsggggQSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGR
 RPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC
 AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3427);

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG

MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVES
 KYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQV~~KL~~TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3457);

CHA.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK
 SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsg
 gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
 TISGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYA
 MDYWGQGTLVTVSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQV~~KL~~TCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3517);

CHA.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLS
 WYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG
 QSYPTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKNQV~~KL~~TCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
 HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3527);

и

CHA.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS

GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESK
 YGPPCPPCPAPPVA)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3557).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

**CHA.7.518.4 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGT LVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3661);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

**CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L
 T366W Выступ**

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYG
 MDVWGQGT TTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQ

EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKLSLSPG (SEQ ID NO:3487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLS
PG (SEQ ID NO:3507);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D
M348L T366W Выступ**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKLSLSPG (SEQ ID NO:3662);

и

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN

SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE
 SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3607).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

СНА.7.518.4 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3663);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

СПА.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTLLTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие
EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
IEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSGDFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHNTQKSLSLSP
G (SEQ ID NO:3497);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHNT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:3664);

и

**CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V
Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV

SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 (SEQ ID NO:3597).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V

Отверстие

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3397);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L

T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3487);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 PG (SEQ ID NO:3507);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D
 M348L T366W Выступ**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQ
 EDPVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3665);

и

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM
 DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

KTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGSSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3607).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит следующую ант-PVRIG последовательность

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGY
 IYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
 ESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSGSSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 PG (SEQ ID NO:3407);

и анти-TIGIT часть анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела содержит анти-TIGIT последовательность, выбранную из группы, состоящей из следующих последовательностей:

**CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA
 WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVE
 KTVAPTECSESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:3477);

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG
 MDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDRV
 ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSGDSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 G (SEQ ID NO:3497);

**CHA.9.547.18 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L
 T366S L368A Y407V Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQE
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
 SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
 QKSLSLSPG (SEQ ID NO:3666);

и

**CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V
 Отверстие**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS
 GGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAM
 DYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDRVE
 SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
 KTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO:3597).

Кроме того, в определение анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител включены антитела, содержащие TIGIT-связывающие домены, которые имеют идентичность со связывающими доменами из TIGIT-антител, перечисленных в данном документе. То есть, в определенных вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело согласно данному изобретению содержит переменные области тяжелой и легкой цепей, содержащие аминокислотные последовательности, которые идентичны всем или части связывающих доменов из аминокислотных последовательностей анти-TIGIT предпочтительных анти-TIGIT антител, соответственно, при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства исходных анти-TIGIT антител. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных позиций, общих для последовательностей (т. е., % гомологии = количество идентичных позиций/общее количество позиций X 100), принимая во внимание количество гэпов и длину каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с помощью математического алгоритма, как описано в неограничивающих примерах ниже.

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

В дополнительном или альтернативном варианте, белковые последовательности согласно данному изобретению можно дополнительно использовать в качестве «последовательности запроса» для выполнения поиска в общедоступных базах данных,

например, для идентификации родственных последовательностей. Такой поиск может быть выполнен с помощью программы XBLAST (версия 2.0) от Altschul, et al. (1990) *J Mol. Biol.* 215:403-10. Поиски белков с помощью BLAST могут быть выполнены с помощью программы XBLAST, бал = 50, длина слова = 3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам антител, согласно, по меньшей мере, некоторым вариантам осуществления изобретения. Чтобы получить выравнивания с пробелами для целей сравнения, можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST).

В целом, процент идентичности для сравнения между TIGIT-связывающими доменами или антигенсвязывающими доменами составляет по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. Процент идентичности может быть вдоль всей аминокислотной последовательности, например, всей тяжелой или легкой цепи, или вдоль части цепей. Например, в определение анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению включены антитела, TIGIT-связывающая часть или антигенсвязывающие домены которых имеют идентичность вдоль всей вариабельной области (например, когда идентичность составляет 95% или 98% идентичности вдоль вариабельных областей), или вдоль всей константной области, или вдоль только домена Fc. В частности, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые имеют TIGIT-связывающие части или антигенсвязывающие домены, имеющие процент идентичности с антителом СРА.9.086 по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. В частности, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые имеют TIGIT-связывающие части или антигенсвязывающие домены, имеющие процент идентичности с антителом США.9.547.18 по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, при этом предпочтительным является процент идентичности по меньшей мере около 95%, 96%, 97%, 98% или 99%.

Кроме того, также включены последовательности, которые могут иметь

идентичные CDR, но в тоже время быть измененными в каркасных частях переменного домена (или всей тяжелой или легкой цепи). Например, антитела к TIGIT включают в себе антитела с CDR, которые идентичны тем, которые показаны на Фиг. 23, но идентичность которых вдоль переменной области может быть ниже, например, с процентом идентичности 95% или 98%. В частности, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые имеют TIGIT-связывающие части или антигенсвязывающие домены, с CDR, которые идентичны CPA.9.086, но каркасные области которых идентичны CPA.9.086 на 95% или 98%. В частности, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые имеют TIGIT-связывающие части или антигенсвязывающие домены, с CDR которые идентичны CHA.9.547.18, но каркасные области которых идентичны CHA.9.547.18 на 95% или 98%.

Кроме того, также включены последовательности, которые могут иметь идентичные CDR, но в тоже время быть измененными в каркасных частях переменного домена (или всей тяжелой или легкой цепи). Например, антитела к TIGIT включают в себе антитела с CDR, которые идентичны тем, которые показаны на Фиг. 24A-24SSSS, но идентичность которых вдоль переменной области может быть ниже, например, с процентом идентичности 95% или 98%.

В некоторых вариантах осуществления, связывающая TIGIT часть происходит из анти-TIGIT антитела, как предложено в US2016/0176963A1, (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления, связывающая TIGIT часть происходит из анти-TIGIT антитела, как предложено в US20170281764 (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления, связывающая TIGIT часть происходит из анти-TIGIT антитела, как предложено в WO2015009856 (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления, связывающая TIGIT часть происходит из анти-TIGIT антитела, как предложено в US 9713641 (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). В некоторых вариантах осуществления, связывающая TIGIT часть происходит из анти-TIGIT антитела, как предложено в WO2016028656 (включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

1. Антитела к TIGIT, которые конкурируют за связывание

Данное изобретение предлагает не только пронумерованные антитела, но и дополнительные антитела, которые конкурируют с пронумерованными антителами (номера СРА, перечисленные в данном документе, которые специфически связываются с TIGIT), за специфическое связывание с молекулой TIGIT. Антитела к TIGIT согласно данному изобретению «группируются» в разные эпитопные группы. Среди 44 антител к TIGIT в исследовании группирования эпитопов существует четыре группы, каждая из которых имеет родственные парные блоки шаблонов, которые разделяются на 12 общих дискретных групп, описанных в данном документе. В данном документе выделено двенадцать дискретных групп; 1) VM9-H4, СНА.9.525, СРА.9.081-H4, СНА.9.538, СНА.9.553, СРА.9.069-H4, СНА.9.543, СНА.9.556, СРА.9.077-H4 и СНА.9.561; 2) СНА.9.560 и СНА.9.528; 3) СНА.9.552, СНА.9.521, СНА.9.541, СНА.9.529, СНА.9.519, СНА.9.527 и СНА.9.549; 4) СРА.9.057-H4 и СНА.9.554; 5) СНА.9.546, СРА.9.012-H4, СНА.9.547, СРА.9.013-H4, СРА.9.018-H4, MBSA43-M1, Sino PVR-Fc(лиганд), СНА.9.555, PVR-Fc M2A(лиганд), VM29-H4, СРА.9.027-H4, СРА.9.049-H4 и СРА.9.053-H4; 6) СРА.9.064-H4; 7) VM26-H4; 8) СРА.9.059-H4; 9) СНА.9.535 и СРА.9.009-H4; 10) СНА.9.536, СНА.9.522 и СРА.9.015-H4; 11) СРА.9.011-H4 и VM8-H4 и 12) СРА.9.071-H4. Как обсуждается в WO2018/033798, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Таким образом, данное изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые конкурируют за связывание с антителами, находящимися в дискретных эпитопных группах с 1 по 12. В конкретном варианте осуществления, изобретение предлагает анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые конкурируют за связывание с СРА.9.086, и по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичны СРА.9.086.

Дополнительные анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые конкурируют с пронумерованными антителами генерируют так, как известно в данной области техники и как в целом описано ниже. Исследования конкурентного связывания можно проводить, как известно в данной области техники, в целом с использованием анализов связывания ППР/Biacore®, а также ИФА и клеточных анализов.

VII. Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела

Также предлагаются композиции нуклеиновых кислот, кодирующие анти-

PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению, а также векторы экспрессии, содержащие нуклеиновые кислоты, и клетки-хозяева, трансформированные композициями нуклеиновых кислот и/или векторов экспрессии. Как будет понятно специалистам в данной области техники, белковые последовательности, описанные в данном документе, могут кодироваться любым количеством возможных последовательностей нуклеиновых кислот вследствие вырожденности генетического кода.

Композиции нуклеиновых кислот, которые кодируют анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, будут зависеть от формата антитела. Традиционные тетрамерные антитела, содержащие две тяжелые цепи и две легкие цепи, кодируются двумя разными нуклеиновыми кислотами, одна кодирует тяжелую цепь, а другая кодирует легкую цепь. Их можно поместить в один вектор экспрессии или в два вектора экспрессии, как известно в данной области техники, трансформировать в клетки-хозяева, где они экспрессируются с образованием антител согласно данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления, например, когда используют конструкции scFv, обычно используют одну нуклеиновую кислоту, кодирующую комплекс «вариабельная область тяжелой цепи - линкер - вариабельная область легкой цепи», которая может быть вставлена в вектор экспрессии для трансформации в клетки-хозяева. Нуклеиновые кислоты могут быть вставлены в векторы экспрессии, которые содержат соответствующие последовательности контроля транскрипции и трансляции, включая, но не ограничиваясь лишь этими: сигнальные и секреторные последовательности, регуляторные последовательности, промоторы, точки начала репликации, гены селекции и т.д.

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

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

геле и другие методы, хорошо известные в данной области техники.

Для создания гена scFv, V_H- и V_L-кодирующие фрагменты ДНК функционально соединяют с другим фрагментом, кодирующим гибкий линкер, например, кодирующим аминокислотную последовательность (Gly₄-Ser)₃ и другие, обсуждаемые в данном документе, так чтобы последовательности V_H и V_L могли экспрессироваться в виде непрерывного одноцепочечного белка с областями V_L и V_H, соединенными гибким линкером.

VIII. Препараты

Терапевтические композиции, используемые в практическом осуществление вышеуказанных способов (и, в частности, биспецифические антитела, содержащие по меньшей мере CDR из СНА.7.518.1, СНА.7.518.4, СРА.9.086, и/или СНА.9.547.18), могут быть включены в фармацевтические композиции, содержащие носитель, подходящий для желаемого способа доставки. Пригодные носители включают в себя любое вещество, которое в комбинации с терапевтической композицией сохраняет противоопухолевую функцию терапевтической композиции и, как правило, не вызывает реакции иммунной системы пациента. Примеры включают в себя, но не ограничиваются любым из ряда стандартных фармацевтических носителей, таких как стерильные фосфатно-солевые буферные растворы, бактериостатическая вода и т.п. (см., в целом, Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition, A. Osal., Ed., 1980). Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях, и могут включать в себя буферы.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело готовят в виде фармацевтической композиции, содержащей следующие последовательности:

СНА.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L,
T366W

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIY
PYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAMDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK
YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW*

YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3175);

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Скаппа

*DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQOKPGKAPKLLIYEATNLA
EGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHFVWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 3176);*

и

CPA.9.086 HC Слямбда Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S,
L368A, Y407V

*EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
AGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDV
WGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPEECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3177);*

CPA.9.086 LC CH1

*QSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNO
RPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID
NO: 3178).*

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое

антитело готовят в виде фармацевтической композиции, содержащей следующие последовательности:

Последовательность антитела к PVRIG (определение IMGT CDR выделено жирным шрифтом и подчеркнуто)

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEW
MGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARED
KTARNAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLLAWYQQKPGKAPKLLIYE
ATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFFGQGTKLE
IK (SEQ ID NO: 3180);

и

Последовательность антитела к TIGIT (определение IMGT CDR выделено жирным шрифтом и подчеркнуто)

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLS
YYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYK
ASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOGOSYPYTFFGQGTKLEI
K (SEQ ID NO: 1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG антитело готовят в виде фармацевтической композиции, содержащей следующие последовательности:

Последовательность антитела к PVRIG (определение IMGT CDR выделено жирным шрифтом и подчеркнуто)

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEW

MGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARED
KTARNAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 3179);

и

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYE
ATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLE
IK (SEQ ID NO: 3180).

В некоторых вариантах осуществления, анти-TIGIT антитело готовят в виде фармацевтической композиции, содержащей следующие последовательности:

*Последовательность антитела к TIGIT (определение IMGT CDR выделено
жирным шрифтом и подчеркнуто)*

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVA
TISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLS
YYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1664);

и

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYK
ASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOGQSYPTYTFGQGTKLEI
K (SEQ ID NO: 1668).

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

подобное.

Введение фармацевтической композиции, содержащей анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению, предпочтительно в форме стерильного водного раствора, может осуществляться различными способами, включая, но не ограничиваясь подкожным и внутривенным.

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

Для лечения пациента может быть введена терапевтически эффективная доза варианта Fc согласно данному изобретению. Под термином «терапевтически эффективная доза» в данном документе подразумевается доза, которая вызывает эффекты, с целью которых она вводится. Точная доза будет зависеть от цели лечения и будет установлена специалистом в данной области техники с помощью известных методов.

IX. Способы применения антител

Анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут быть использованы в ряде диагностических и терапевтических применений. В некоторых случаях, решение о том, какие анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела вводить пациенту, принимается с использованием оценки уровней экспрессии (либо уровней экспрессии гена, либо уровней экспрессии белка, причем последнее является предпочтительным) образца биопсии опухоли, чтобы определить, сверхэкспрессирует ли образец TIGIT и/или PVRIG, чтобы определить, какое терапевтическое антитело вводить.

A. Диагностические способы применения

Соответственно, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению также находят применение в диагностике *in vitro* или *in vivo*, включая визуализацию, опухолей, которые чрезмерно

экспрессируют либо PVRIG, и/или TIGIT соответственно. Однако следует отметить, что, как обсуждается в данном документе, и TIGIT, и PVRIG, как целевые белки иммуноонкологии, не обязательно сверхэкспрессируются на раковых клетках, а скорее внутри иммунных инфильтратов в злокачественных образованиях (например, в микроокружении опухоли, также называемом МОО). Таким образом, именно механизм действия, например, активация иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и NK-клетки, способствует диагностике рака. Соответственно, эти антитела можно использовать для диагностики рака. Диагностика с использованием антител к PVRIG также описана в WO 2016/134333, [0434-0459], который тем самым включен посредством ссылки.

В целом, диагностика может быть выполнена несколькими способами. В одном варианте осуществления, ткань из пациента, такую как образец биопсии, приводят в контакт с анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическими антителом, в целом меченными, так что антитело связывается с эндогенным TIGIT. Уровень сигнала сравнивают с уровнем нормальной незлокачественной ткани из того же пациента или эталонным образцом, чтобы определить наличие или отсутствие рака. Образец биопсии может быть из солидной опухоли, образцом крови (при лимфомах и лейкозах, таких как ОЛЛ, Т-лимфоцитарная лимфома и т. д.).

В целом, в этом варианте осуществления, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела являются меченными, например, флуорофором или другой оптической меткой, которая обнаруживается с помощью флуорометра или другой оптической детектирующей системой, как хорошо известно в данной области техники. В альтернативном варианте осуществления, вторичное меченное антитело приводят в контакт с образцом, например, с использованием антитела против IgG человека из другого млекопитающего (мышь, крысы, кролика, козы и т. д.), чтобы организовать сэндвич-анализ, как известно в данной области техники. В альтернативном варианте, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела могут быть прямо помечены (например, биотином), и обнаружение может быть выполнено с помощью вторичных Ab, направленных на агента мечения, известный в данной области техники.

Как только наблюдают сверхэкспрессию TIGIT, может проводиться лечение с помощью введения анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела согласно изобретению, как описано в данном документе.

В других вариантах осуществления, выполняют диагностику *in vivo*. В целом, в

этом варианте осуществления, анти-TIGIT антитело (включая фрагменты антитела) вводят пациенту и выполняют визуализацию. В этом варианте осуществления, например, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, как правило, метят оптической меткой или меткой MPT, такой как хелат гадолиния, радиоактивной меткой mAb (включая фрагменты).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, описанные в данном документе, используют как для диагностики, так и для лечения, или только для диагностики. Когда анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела используют как для диагностики, так и для лечения, некоторые варианты осуществления базируются на двух разных анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антителах к двум разным эпитопам (например к двум разным эпитопам в TIGIT или PVRIG, исходя из их биспецифической природы связывания PVRIG и TIGIT), так что диагностическое анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело не конкурирует за связывание с терапевтическим анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическим антителом, хотя в некоторых случаях может применяться одинаковое антитело для обоих случаев. Например, это может быть выполнено, используя анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, которые находятся в разных группах, например, которые связываются с разными эпитопами на TIGIT или с разными эпитопами на PVRIG, такими как указано в данном документе. Таким образом, в изобретение включены композиции, содержащие диагностическое анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, и анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, и в некоторых вариантах осуществления, диагностическое анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело метят так, как описано в данном документе. Кроме того, композиция терапевтических и диагностических анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител также может вводиться совместно с другими лекарственными средствами, как описано в данном документе.

Особенно полезные анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела для применения в диагностике включают в себя, но не ограничиваются перечисленными антителами или антителами, которые используют CDR с вариантными

последовательностями, или антителами, которые конкурируют за связывание с любым из антител на Фиг. 5, 7, и/или 23.

В множестве вариантов осуществления, метят диагностическое анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело. Под «меченным» в данном документе подразумевается, что анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, раскрытые в данном документе, имеют один или большее количество элементов, изотопов или химических соединений, присоединенных для обеспечения возможности выявления в ходе скрининга или диагностической процедуры. Как правило, метки делятся на несколько классов: а) иммунные метки, которые могут представлять собой эпитоп, включенный в качестве партнера по слиянию, который распознается антителом, б) изотопные метки, которые могут представлять собой радиоактивные или тяжелые изотопы, с) метки на основе малых молекул, которые могут включать в себя флуоресцентные и колориметрические красители или молекулы, такие как биотин, которые делают возможными другие способы мечения, и d) метки, такие как частицы (в том числе пузырьки для ультразвукового мечения) или парамагнитные метки, которые позволяют визуализировать тело. Метки могут быть включены в анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела в любую позицию, и могут быть включены *in vitro* или *in vivo* во время экспрессии белка, как известно в данной области техники.

Диагностика может быть выполнена либо *in vivo*, с помощью введения диагностического антитела, которое делает возможным визуализацию всего организма, как описано ниже, либо *in vitro* на образцах, извлеченных из пациента. «Образец» в данном контексте включает в себя любое количество объектов, включая, но не ограничиваясь лишь этими: биологические жидкости (включая, но не ограничиваясь лишь этими: кровь, мочу, сыворотку крови, лимфу, слюну, анальные и вагинальные выделения, пот и сперму), а также образцы тканей, например, полученные в результате биопсии соответствующих тканей.

Кроме того, как указано ниже и в Примерах, и на Фигурах, информация, касающаяся уровней экспрессии или PVRIG и/или TIGIT, может быть использована для определения того, какие антитела следует вводить пациенту.

В. Лечение рака

Анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические

антитела согласно данному изобретению находят особое применение в лечении рака в качестве монотерапии. Из-за природы иммуноонкологического механизма действия, PVRIG и/или TIGIT не обязательно должны сверхэкспрессироваться или коррелироваться с конкретным типом рака; то есть, цель состоит в том, чтобы анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела подавляли активацию Т-лимфоцитов и NK-клеток таким образом, чтобы рак подвергался атаке иммунной системы.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие последовательности анти-PVRIG антитела Фиг. 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26, и/или 40, находят применение в лечении рака (включая активацию Т-лимфоцитов и/или NK-клеток, как описано ниже), в частности тех, которые содержат замену S241P. В то время как любые анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие последовательности анти-PVRIG антитела Фиг. 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26, и/или 40, находят применение в лечении рака (включая активацию Т-лимфоцитов и/или NK-клеток, как описано ниже), анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СНА.7.518.1, СНА.7.518.4, и/или СНА.7.538.2. находят применение в некоторых вариантах осуществления.

В то время как любые анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие последовательности анти-TIGIT антитела Фиг. 23, 24 и/или 41, находят применение в лечении рака (включая активацию Т-лимфоцитов и/или NK-клеток, как описано ниже), анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СРА.9.086.Н4(S241P), СРА.9.083.Н4(S241P), СНА.9.547.7.Н4(S241P), и СНА.9.547.13.Н4(S241P), СНА.9.547.18 находят применение в некоторых вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение предлагает анти-PVRIG антитела, содержащие последовательности анти-PVRIG антитела Фиг. 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 26, и/или 40, которые находят применение в лечении рака (включая активацию Т-лимфоцитов и/или NK-клеток, как описано ниже). В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG антитела содержат:

Последовательность антитела к PVRIG (определение IMGT CDR выделено жирным шрифтом и подчеркнуто)

СНА.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYNINWVRQAPGQGLEWMG
YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTAR
NAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 3179);

и

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSEENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT
 NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK
 (SEQ ID NO: 3180).

Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению находят особое применение в лечении рака. В целом, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению являются иммуномодулирующими, и вместо того, чтобы прямо атаковать раковые клетки, антитела согласно данному изобретению стимулируют иммунную систему, в целом, ингибируя действие рецептора контрольной точки (например, TIGIT или PVRIG). Таким образом, в отличие от терапии, направленной на опухоль, которая основана на ингибировании молекулярных путей, имеющих решающее значение для роста и развития опухоли, и/или деплетирование опухолевых клеток, иммунотерапия рака направлена на стимулирование собственной иммунной системы пациента для устранения раковых клеток, обеспечивая продолжительное разрушение опухоли. Для иммунотерапии рака можно применять различные подходы, среди которых терапевтические противораковые вакцины для индукции опухолеспецифических Т-клеточных ответов и иммуностимулирующие антитела (т. е., антагонисты ингибирующих рецепторов = иммунных контрольных точек) для устранения иммуносупрессивных путей.

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

пациентов имеет ответы, но ответы являются неустойчивыми).

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

Соответственно, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению являются полезными в лечение рака. Из-за природы иммуноонкологического механизма действия, рецептор контрольной точки (TIGIT или PVRIG) не обязательно должен сверхэкспрессироваться или коррелировать с конкретным типом рака; то есть цель состоит в том, чтобы получить антитела, отменяющие подавление Т-лимфоцитов и NK-клеток таким образом, чтобы рак подвергался атаке иммунной системы.

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

Неограничивающие примеры рака, который можно лечить с использованием анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител согласно данному изобретению, включают в себя, но не ограничиваются лишь этими: карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз. Более конкретные примеры таких видов рака включают в себя: плоскоклеточный рак, рак легкого (включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого), рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка (в том числе рак желудочно-кишечного тракта), рак пищевода, меланому, мезотелиому, рак из клеток Меркеля, рак поджелудочной железы,

глиобластома, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или матки, карциному слюнных желез, рак почки, рак предстательной железы, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени и различные типы рака головы и шеи, рак гортани, рак ротовой полости, уротелиальный рак, KRAS-мутантные опухоли, миелодиспластические синдромы (МДС), а также В-лимфоцитарные злокачественные опухоли, В-лимфоцитарную лимфому (включая низкодифференцированную/фолликулярную неходжкинскую лимфому (НХЛ); мелкоклеточную лимфоцитарную (МКЛ) НХЛ, среднедифференцированную/фолликулярную НХЛ, среднедифференцированную диффузную НХЛ, высокодифференцированную иммунобластную НХЛ, высокодифференцированную лимфобластную НХЛ, высокодифференцированную НХЛ из мелких нерасщепленных клеток; НХЛ с массивным поражением лимфатических узлов; лимфому мантийных клеток; лимфому, ассоциированную со СПИДом; и макроглобулинемию Вальденстрема); хронический лимфолейкоз (ХЛЛ); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); волосатоклеточный лейкоз; хронический миелобластный лейкоз; Т-лимфоцитарный лейкоз/лимфому взрослых; миелому; множественную миелому и посттрансплантационное лимфопрлиферативное нарушение (PTLD), лимфоидные злокачественные новообразования, аномальную сосудистую пролиферацию, ассоциированную с факоматозами, отек (например, ассоциированный с опухолями головного мозга) и синдром Мейгса, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, саркому мягких тканей, саркому Капоши, карциноидную карциному яичника в ранней или поздней стадии (в том числе метастатическую).

Как показано в Примерах WO2016/134333, PVRIG сверхэкспрессируется и/или коррелирует с инфильтрацией лимфоцитов в опухоль (что демонстрируется корреляцией с экспрессией CD3, CD4, CD8 и PD-1) в ряде различных опухолей различного происхождения, и таким образом, он полезен при лечении любого рака, включая в себя, помимо прочего, рак простаты, рак печени (НСС), колоректальный рак, рак яичников, рак эндометрия, рак груди, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак шейки матки, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, рак яичка, уротелиальный рак, рак легкого, меланому, немеланомный рак кожи (плоскоклеточный и базально-клеточный рак), глиому, рак почки (ПКР), лимфому (неходжкинскую лимфому (НХЛ) и ходжкинскую

лимфому (HD)), острый миелоидный лейкоз (AML), Т-лимфоцитарный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL), диффузную крупноклеточную В-лимфоцитарную лимфому, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиому и рак пищевода.

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СНА.7.518.1 в качестве связывающей PVRIG части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СНА.7.538.1.2 в качестве связывающей PVRIG части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной

В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СНА.7.518.4 в качестве связывающей PVRIG части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СРА.9.086 в качестве связывающей TIGIT части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака

поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СРА.9.083 в качестве связывающей TIGIT части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким

уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СНА.9.547.7 в качестве связывающей TIGIT части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СНА.9.547.13 в качестве связывающей TIGIT части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака

мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие СРА.9.547.18 в качестве связывающей TIGIT части могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие следующие последовательности могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака

щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), при этом анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела содержат следующие последовательности:

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIY
PYIGGSGYAQKFKQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKRVESK
YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (SEQ ID NO:3175);*

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Скаппа

*DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLA
EGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:3176);*

и

CPA.9.086 HC Слямбда Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISY

AGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDV
 WGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
 KADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HR SYSCQVTHEGSTV
 EKTVA PTECSESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3177);

CPA.9.086 LC CH1

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNO
 RPSGV PDRFSGS QSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSC (SEQ ID
 NO:3178).

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

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие следующие последовательности могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака

пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), при этом анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела включают в себя любое из следующих анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител:

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие последовательности:

CHA.7.518.1 VH
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIG
 GSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWG
 QGTLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
 AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
 NO: 1544);

и

CPA.9.086 VH
 EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
 YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
 DVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL
 QSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
 QRPSGVPDRFSGSQTASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
 (SEQ ID NO:1639);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
 YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM

DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180);

И

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие
последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDY

WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие
последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из группы, состоящей из:
трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака
легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток

Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

В частности, анти-PVRIG антитела, содержащие следующие последовательности могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), при этом анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела включают в себя любое из следующих анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител:

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544);

и

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS

YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие
последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180);

и

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие

последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDТАVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие
последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

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

В частности, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, содержащие следующие последовательности могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС), при этом анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела включают в себя любое из следующих анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифических антител:

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие

последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544);

и

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDТАVYYCARDPLPLHY YGM
DVWGQGTТVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRASGNPGQRTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCАVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие
последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ

ID NO:3180);

И

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1634);

CPA.9.086 VL

QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие
последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:1539);

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFVWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS

HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGKLEIK (SEQ ID NO:1668);

ИЛИ

анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGKLEIK (SEQ
ID NO:3180);

и

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

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

В частности, анти-PVRIG антитела, содержащие следующие последовательности могут быть использованы в лечение рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды

отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС):

анти-PVRIG антитело, содержащее следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
 YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM
 DYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 3179)

и

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
 LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
 ID NO: 3180).

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

С. Комбинированные терапии

Как известно в данной области техники, комбинированные терапии, включающие в себя терапевтическое анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, нацеленное на мишень иммунотерапии, и дополнительный

терапевтический агент, специфичный для болезни-патологии, подают большие надежды. Например, в области иммунотерапии существует ряд многообещающих комбинированных терапий с использованием химиотерапевтического агента (либо лекарственного средства-малой молекулы, либо противоопухолевого антитела) или иммуноонкологического антитела (например, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела согласно данному изобретению).

Термины «в комбинации с» и «совместное введение» не ограничиваются введением профилактических или терапевтических агентов в одно и то же время. Вместо этого, это означает, что антитело, и другой агент или агенты, вводят последовательно и в пределах временного интервала так, что они могут действовать вместе, обеспечивая пользу, которая является увеличенной по сравнению с лечением либо только антителом согласно данному изобретению, либо другим агентом или агентам. Предпочтительно, чтобы антитело, и другой агент или агенты, действовали аддитивно, и особенно предпочтительно, чтобы они действовали синергетически. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые являются эффективными для предполагаемой цели. Квалифицированный практикующий врач может определить эмпирически или с учетом фармакокинетики и способов действия агентов подходящую дозу или дозы каждого терапевтического агента, а также подходящие сроки и способы введения.

Соответственно, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению можно вводить одновременно с одним или большим количеством других терапевтических схем или агентов. Дополнительные терапевтические схемы или агенты могут использоваться для повышения эффективности или безопасности анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела. Кроме того, дополнительные терапевтические схемы или агенты могут использоваться для лечения того же заболевания или сопутствующей патологии, а не для изменения действия анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела. Например, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело согласно данному изобретению может быть назначено пациенту вместе с химиотерапией, лучевой терапией, или как химиотерапией, так и лучевой терапией.

1. PVRIG, TIGIT, и/или PVRIG/TIGIT биспецифические антитела

с химиотерапевтическими малыми молекулами

Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению могут вводиться в комбинации с одним или большим количеством других профилактических или терапевтических агентов, включая, но не ограничиваясь лишь этими: цитотоксические агенты, химиотерапевтические агенты, цитокины, агенты, ингибирующие рост, противогормональные агенты, ингибиторы киназ, антиангиогенные агенты, кардиопротекторы, иммуностимулирующие агенты, иммунодепрессанты, агенты, способствующие пролиферации гематологических клеток, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы протеинтирозинкиназы (РТК), или другие терапевтические агенты.

В этом контексте «химиотерапевтический агент» представляет собой химическое соединение, полезное в лечении рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают в себя: алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид, алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбохон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилтиофосфорамида и триметилломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); дельта-9-тетрагидроканнабинол (дронабинол, MARINOL'); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновую кислоту; камптотецин (включая синтетический аналог топотекан (HUSAMTN®), СРТ-11 (иринотекан, CAMPTOSAR®), ацетилкамптотецин, скополектин, и 9-аминокамптотецин); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги - адозелезин, карзелезин и бизелезин); подофиллотоксин; подофиллиновую кислоту; тенипозид; криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); 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 ранимустин; антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гаммалл и калихеамицин омегалл (см., например, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))); динемидин, включая динемидин А; эсперамицин; а также хромофор неокарзиностатина и родственный хромопротеин (ендиин антибиотические хромофоры), аклациномизины,

актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; 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, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM. полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин); уретан; виндезин (ELDISINE®, FILDESIN®); дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); тиотепу; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL®; Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерси), ABRAXANE®, не содержащий кремофоров препарат паклитаксела в виде наночастиц, созданных на основе альбумина (American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Иллинойс), и доцетаксел (TAXOTERE®; Rhone-Poulenc Rorer, Антоний, Франция); хлоранбуцил; гемцитабин (GEMZARM®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как *цисплатин* и карбоплатин;

винбластин (VELBAN®); платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкрестин (ONCOVIN®); оксалиплатин; лейкововин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин (XELODA®); фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного; а также комбинации двух или большего количества из вышеперечисленного, например, СНОР, сокращение для комбинированной терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкрестином и преднизолоном; СVP, сокращение для комбинированной терапии циклофосфамидом, винкрестином и преднизолоном; и FOLFOX, аббревиатура для схемы лечения оксалиплатином (ELOXATIN®) в комбинации с 5-FU и лейковорином.

Согласно по меньшей мере некоторым вариантам осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела согласно данному изобретению можно использовать в комбинации с любым из известных в данной области техники стандартом лечения рака (как можно найти, например, в <http://www.cancer.gov/cancertopics>).

Таким образом, в некоторых случаях, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, описанные в данном документе (в частности те, которые содержат СНА.7.538.1.2 и/или СНА.7.518.1 в качестве связывающей PVRIG части) можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами. Подобным образом, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела, описанные в данном документе (в частности те, которые содержат СРА.9.086, СРА.9.083 и/или СНА.9.547.13 в качестве связывающей TIGIT части) можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами, содержит следующие последовательности:

СНА.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIY
PYIGGSGYAQKFKQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAMDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK
YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW*

YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (SEQ ID NO:3175)

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Скаппа

*DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQOKPGKAPKLLIYEATNLA
EGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHFVWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:3176)*

CPA.9.086 HC Слямбда Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S,
L368A, Y407V

*EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
AGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDV
WGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPEECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:3177)*

CPA.9.086 LC CH1

*QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNOQ
RPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID
NO:3178)*

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами, содержит

следующие последовательности:

Последовательность антитела к PVRIG (определение IMGT CDR **выделено жирным шрифтом и подчеркнуто**)

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED**TAVYYC**AREDKTAR NAMDYWGQGLTVTVSS** (SEQ ID NO:3179);

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSE**ENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEAT** NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QHFWGTPYTFGQGTKLEIK** (SEQ ID NO:3180);

И

Последовательность антитела к TIGIT (определение IMGT CDR **выделено жирным шрифтом и подчеркнуто**)

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATIS GGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAM** **DYWGQGLTVTVSS** (SEQ ID NO:1664);

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVDRITITCRAS**QSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASK** SHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QOGQSYPTYTFGQGTKLEIK** (SEQ ID NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами, содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAM DYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1539)

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID

NO: 1544)

И

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1634)

CPA.9.086 VL

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами, содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:3179)

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQKPKGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180)

И

CPA.9.086 VH

EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGM
DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1634)

CPA.9.086 VL

QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQN
QRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL
(SEQ ID NO:1639).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами, содержит

следующие последовательности:

CHA.7.518.1 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1539)

CHA.7.518.1 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNL
AEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1544)

И

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG
GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1664)

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

В некоторых вариантах осуществления, анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое можно комбинировать с химиотерапевтическими агентами, содержит следующие последовательности:

CHA.7.518.4 VH

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYI
YPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:3179)

CHA.7.518.4 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATN
LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ
ID NO:3180)

И

CHA.9.547.18 VH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISG

GSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1664)

CHA.9.547.18 VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKS
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO:1668).

D. Оценка лечения

В целом, анти-PVRIG, анти-TIGIT, и/или анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела вводят пациентам с раком, и эффективность оценивают несколькими способами, как описано в данном документе. Таким образом, наряду с проведением стандартных анализов эффективности, таких как определение раковой нагрузки, размера опухоли, наличия или степени метастазирования и т. д., эффективность лечения с применением иммуноонкологических препаратов также можно оценивать на основе параметров иммунного статуса. Это можно осуществлять с помощью ряда способов, включая анализы как *in vitro*, так и *in vivo*. Например, может быть проведена оценка изменений в иммунном статусе (например, наличие ICOS⁺ CD4⁺ Т-лимфоцитов после лечения *ip*) наряду с «традиционными» измерениями, такими как опухолевая нагрузка, размер опухоли, инвазивность, вовлечение ЛУ, метастазирование и т. д. Таким образом, можно оценить любой или все из следующих параметров: ингибирующие эффекты PVRIG или TIGIT на активацию или пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов, активацию или пролиферацию CD8⁺ Т-(CTL) лимфоцитов, цитотоксическую активность, опосредованную CD8⁺ Т-лимфоцитами и/или CTL-опосредованное деплетирование клеток, активность NK-клеток и деплетирование клеток, опосредованное NK-клетками, усиливающие эффекты PVRIG или TIGIT на дифференцировку и пролиферацию Treg-лимфоцитов, или иммуносупрессию или иммунотолерантность, опосредованную Treg-клетками или супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC), и/или эффекты PVRIG или TIGIT на продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, например, продукцию ИЛ-2, ИФН- γ или ФНО- α Т-лимфоцитами или другими клетками иммунной системы.

В некоторых вариантах осуществления, оценку лечения выполняют путем анализа пролиферации иммунных клеток, применяя, например, способ разведения CFSE,

внутриклеточное окрашивание иммунных эффекторных клеток Кi67 и способ включения 3Н-тимидина.

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

В некоторых вариантах осуществления, оценку лечения выполняют путем анализа степени пролиферации Т-лимфоцитов без лечения, например, до введения антител согласно данному изобретению. Если после введения пациент имел увеличение пролиферации Т-лимфоцитов, например, пролиферирует подмножество Т-лимфоцитов пациента, это указывает на то, что Т-лимфоциты были активированы.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления, оценку лечения выполняют путем оценивания цитотоксической активности, измеренной путем определения жизнеспособности целевых клеток, посредством оценки многочисленных параметров клеток, таких как ферментная активность (включая активность протеазы), проницаемость клеточной мембраны, адгезия клеток, продукция АТФ, продукция кофермента и

активность поглощения нуклеотидов. Конкретные примеры таких анализов включают в себя, но не ограничиваются лишь этими: способ с окрашиванием трипановым синим или PI, способ с высвобождением ^{51}Cr или ^{35}S , анализ активности ЛДГ, анализы МТТ и/или WST, анализ кальцеина-АМ, анализ на основе люминесценции и другие.

В некоторых вариантах осуществления, оценку лечения выполняют путем анализа активности Т-лимфоцитов, измеренную по продуцированию цитокинов, при этом в культуральном супернатанте исследуют внутриклеточную продукцию цитокинов, включая, но не ограничиваясь лишь этими: ИФН- γ , ФНО- α , ГМ-КСФ, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 с применением хорошо известных методов.

Соответственно, оценку лечения можно проводить с помощью анализов, которые оценивают один или большее количество из следующих механизмов: (i) повышение иммунного ответа, (ii) повышение активации $\alpha\beta$ и (или) $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, (iii) повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов, (iv) повышение активности НК- и (или) НКТ-клеток, (v) ослабление супрессии $\alpha\beta$ и (или) $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, (vi) повышение секреции провоспалительных цитокинов, (vii) повышение секреции ИЛ-2; (viii) увеличение продуцирования интерферона- γ , (ix) повышение ответа Th1-лимфоцитов, (x) снижение ответа Th2-лимфоцитов, (xi) уменьшение количества или элиминация клеток и/или активности по меньшей мере одной из популяций регуляторных Т-лимфоцитов (Трег-лимфоцитов).

Е. Анализы для измерения эффективности

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

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

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение активации $\alpha\beta$ и/или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, как измеряют, например,

по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям в экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

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

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение активности НК и/или НКТ-клеток, как измеряют, например, по прямому уничтожению целевых клеток, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по изменениям в экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD107a и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение супрессии $\alpha\beta$ и/или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, как измеряют, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям в экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение секреции провоспалительных цитокинов, как измеряют, например, с помощью ИФА, или с помощью способов на основе гранул Luminex или Multiplex, или с помощью внутриклеточного окрашивания и анализа FACS, или с помощью Alispot и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение секреции ИЛ-2, как измеряют, например, с помощью ИФА, или с помощью способов на основе гранул Luminex или Multiplex, или с помощью

внутриклеточного окрашивания и анализа FACS, или с помощью Alispot и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение продуцирования интерферона- γ , как измеряют, например, с помощью ИФА, или с помощью способов на основе гранул Luminex или Multiplex, или с помощью внутриклеточного окрашивания и анализа FACS, или с помощью Alispot и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

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

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

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

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют увеличение или уменьшение количества клеток макрофагов M2, как измеряют, например, с помощью проточной цитометрии или ИГХ. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для повышений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение проонкогенной активности макрофагов M2, как измеряют,

например, по секреции цитокинов или по изменениям в экспрессии маркеров активации. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для повышений, описанных ниже.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение истощения $\alpha\beta$ и/или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, как измеряют, например, по изменениям в экспрессии маркеров активации. Снижение ответа указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие снижения являются такими же, как и для повышений, описанных ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют

повышение или снижение ответа $\alpha\beta$ и/или $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, как измеряют, например, по секреции цитокинов или по пролиферации, или по изменениям в экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

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

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение апоптоза или лизиса раковых клеток, как измеряют, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ МТТ, высвобождения Сг, кальцеина АМ, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, таких как, для примера, разведение CFSE или окрашивание йодидом пропидия и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение стимуляции цитотоксичности или цитотоксичного эффекта, как измеряют, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ МТТ, высвобождения Сг, кальцеин АМ, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, таких как, для примера, разведение CFSE или окрашивание йодидом пропидия и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение прямого уничтожения раковых клеток, как измеряют, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ МТТ, высвобождения Сг, кальцеина АМ, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, таких как, для примера, разведение CFSE или окрашивание йодидом пропидия и т. д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

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

В одном варианте осуществления, с помощью анализа сигнального пути измеряют повышение или снижение опосредованной комплементом цитотоксичности и/или зависимой от антитела, опосредованной клеткой цитотоксичности, как измеряют, например, с помощью анализов цитотоксичности, таких как, например, анализ МТТ, высвобождения Сг, кальцеин АМ, или с помощью анализов на основе проточной цитометрии, таких как, для примера, разведение CFSE или окрашивание йодидом пропидия и т.д. Повышение активности указывает на иммуностимулирующую активность. Соответствующие повышения активности описаны ниже.

В одном варианте осуществления, активацию Т-лимфоцитов измеряют, например, исходя из прямого уничтожения целевых клеток, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по пролиферации, или по изменениям в экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD137, CD107a, PD1 и т. д. Для Т-лимфоцитов повышение пролиферации, повышение активации по маркерам клеточной поверхности (например, CD25, CD69, CD137, PD1), цитотоксичности (способности уничтожать целевые клетки) и продуцирования цитокинов (например, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-17A) будет указывать на иммунную модуляцию, которая согласуется с усиленным уничтожением раковых клеток.

В одном варианте осуществления, активацию NK-клеток измеряют, например, исходя из прямого уничтожения целевых клеток, таких как, например, раковые клетки, или по секреции цитокинов, или по изменениям в экспрессии маркеров активации, таких как, для примера, CD107a и т. д. Для NK-клеток повышение пролиферации, цитотоксичности (способности уничтожать целевые клетки и увеличивать экспрессию CD107a, гранзима и перфорины) и продуцирования цитокинов (например, ИФН- γ , ФНО), и экспрессии рецепторов на поверхности клеток (например, CD25) будет указывать на иммунную модуляцию, которая согласуется с усиленным уничтожением раковых клеток.

В одном варианте осуществления, активацию $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов измеряют, например, по секреции цитокинов, или по пролиферации, или по изменениям в экспрессии

маркеров активации.

В одном варианте осуществления, активацию Th1-лимфоцитов измеряют, например, по секреции цитокинов, или по изменениям в экспрессии маркеров активации.

Соответствующими повышениями активности или ответа (или снижениями, в зависимости от ситуации, как указано выше) являются повышения по меньшей мере на около от 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 98 до 99% по сравнению с сигналом либо в эталонном образце, либо в контрольных образцах, например, в исследуемых образцах, которые не содержат анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела согласно данному изобретению.

Аналогичным образом, повышение по меньшей мере в один, два, три, четыре или пять раз, по сравнению с эталонными или контрольными образцами, указывает на эффективность.

X. ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: ГЕНЕРАЦИЯ И ОХАРАКТЕРИЗОВАНИЕ АНТИ-PVRIG/АНТИ-TIGIT БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛА

1. Введение

PVRIG и TIGIT представляют собой ингибирующие рецепторы - иммунные контрольные точки, экспрессируемые на Т-лимфоцитах и клетках натуральных киллерах. Опосредованная антителами блокада взаимодействия этих рецепторов с соответствующими лигандами приводит к усилению активности Т-лимфоцитов. Комбинированная терапия анти-PVRIG и анти-TIGIT антителами дает синергетический или аддитивный эффект в функциональных анализах *in vitro*. В данном документе мы генерируем и характеризуем анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, и показываем, что антитело сохраняет аффинность связывания каждого плеча с соответствующим целевым антигеном. Кроме того, PVRIG/TIGIT BsAb эквивалентно комбинации анти-PVRIG и анти-TIGIT антитела в функциональном анализе *in vitro* на основе Т-лимфоцитов.

2. Протоколы

Дизайн биспецифической конструкции анти-PVRIG/анти-TIGIT:
Представители множества биспецифических PVRIG/TIGIT антител с двойным ингибированием были созданы в трех различных форматах с использованием

комбинирования форматов - конструирования Fc «выступ в отверстие» (K1H) и CrossMab, K1H scFv-Fab («откупориватель»), и изоволюметрической гетеродимеризации («IH») «откупоривателя», на основе последовательностей, размещенных в IMGT (<http://www.imgt.org>, позиции, основанные на нумерации Eu; см. также Фиг. 42-44). Для создания полностью человеческих биспецифических антител в формате K1H CrossMab переменный домен тяжелой цепи CРА.9.086 плюс двухминокислотный линкер из аланина и серина были слиты с константным лямбда-доменом человека и доменами CH2 и CH3 IgG4 человека, содержащими мутации S241P, S354C, E356D, M358L и T366W. Переменный домен легкой цепи CРА.9.086 плюс линкер из двух серинов был слит с CH1 IgG4 человека. Переменный домен тяжелой цепи СНА.7.518.1.H4(S241P) был слит с доменом CH1 IgG4 человека, и доменами CH2 и CH3 IgG4 человека, содержащими мутации Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A и Y407V. Переменный домен легкой цепи СНА.7.518.1.H4(S241P) был слит с константным каппа-доменом человека. Для формата K1H «откупориватель» использовали те же конструкции тяжелой цепи и легкой цепи СНА.7.518.1, что указаны выше, и спаривали с одноцепочечным переменным фрагментом (scFv) CРА.9.086, слитым с шарнирной областью IgG4 человека, и также содержащим CH2 и CH3 с мутациями типа «выступ», перечисленными выше. Порядок тяжелой цепи и легкой цепи варьировали в формате одной цепи (VH-VL или VL-VH) для оценки влияния на экспрессию и стабильность. Для формата изоволюметрической гетеродимеризации «откупоривателя» были оценены несколько комбинаций переменных доменов (CРА.9.086 scFv в паре с СНА.7.518.1, СНА.7.518.1 scFv в паре с CРА.9.086, СНА.9.547.18 scFv в паре с СНА.7.518.4, и СНА.7.518.4 scFv в паре с СНА.547.18). Конструкции, содержащие scFv, имели следующие замены в доменах CH2 и CH3: F234V L235A G236del S267K S357Q S364K. Конструкции Fab содержали следующие замены: N208D E233P F234V L235A G236del S267K Q295E L368D K370S N384D Q418E N421D. Замены E233P F234V L235A G236del S267K и E233P F234V L235A G236del S267K K370S N384D Q418E N421D были включены для уменьшения связывания рецептора Fc.

Экспрессия биспецифического антитела СНА.7.518.1.H4(S241P)/CРА.9.086: ДНК для каждой из этих конструкций клонировали в вектор экспрессии pcDNA3.4 (ThermoFisher), чтобы получить четыре отдельных вектора. Для экспрессии биспецифических антител ДНК каждой конструкции трансфицировали в 3 мл

логарифмически растущих клеток Expi293 (ThermoFisher) в виде конечной общей концентрации 1 мкг/мл. Различные соотношения тяжелых цепей и легких цепей анализировали на предмет экспрессии с помощью капиллярного электрофореза LabChip (Perkin Elmer) как в восстанавливающих, так и в невосстанавливающих условиях. Это позволяет качественно определить относительное количество не сформировавшихся комплексов тяжелой цепи и легкой цепи для множества условий. После определения оптимальных соотношений выполняли более крупномасштабное производство и очищали экспрессированные биспецифические антитела.

Очистка биспецифических антител СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086: анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела очищали с использованием аффинной очистки и эксклюзионной хроматографии.

Аффинная очистка с помощью белка А: аффинную хроматографию с белком А (ProA) выполняли, используя супернатант, чтобы очистить биспецифическое антитело (BsAb) от супернатанта клеточной культуры. Супернатант готовили для хроматографии путем добавления 20 мл 1М фосфата натрия с рН 7,4 (Teknova) и 100 мл 5М NaCl (Teknova) на 1000 мл супернатанта с последующей фильтрацией 0,22 мкм. Разделение проводили на АКТА Pure (GE Healthcare) с 5 мл колонкой HiTrap MabSelect SuRe (GE Healthcare), уравновешенной 20 мМ фосфатом натрия, рН 7,4, 0,6 М NaCl (Teknova). Супернатант загружали со скоростью 1,25 мл/мин. После загрузки колонку промывали уравновешивающим буфером для 10 ОК (объемов колонки) со скоростью 5 мл/мин. Элюирование проводили в два этапа. На первом этапе использовали 20 мМ цитрата натрия, рН 3,6, 150 мМ NaCl (Teknova), а на этапе 2 - 100 мМ глицина, рН 2,7, 150 мМ NaCl (Teknova). Оба элюирования проводили с 4,3 ОК при 5 мл/мин, собирая фракции по 12 мл в пробирку, предварительно заполненную 2,25 мл 1 М Трис рН 7,5 (Teknova). Фракции анализировали на концентрацию белка по поглощению при 280 нм, используя NanoDrop (Thermo), и на содержание мономера с помощью аналитической ВЭЖХ-ЭХ.

Разделение мономерных и высокомолекулярных (ВММ) компонентов: Препаративную эксклюзионную хроматографию (ЭХ) проводили на очищенном биспецифическом антителе Pro A для отделения мономера от ВММ. BsAb получали для ЭХ хроматографии путем фильтрования 0,22 мкм. Разделение выполняли на АКТА Pure (GE Healthcare) с изократическим градиентом ФСБ, рН 7,3 (Teknova). BsAb загружали в колонку Superdex 200pg 26/600 (GE Healthcare) со скоростью 2,6 мл/мин. Элюирование

производили с 1 объемом колонки (ОК) ФСБ при 2,6 мл/мин. Фракции собирали после исключенного объема. ВММ элюировались раньше мономера, как и ожидалось. Пиковые фракции прогоняли на ВЭЖХ-ЭХ для определения процентного соотношения мономера к ВММ, и концентрацию определяли по поглощению при 280 нм. Фракции, содержащие мономер и ВММ, собирали отдельно.

Анализ ЭХ-ВЭЖХ: анализ выполняли с использованием системы Acquity UPLC (Waters) и в качестве колонки ЭХ использовали Protein VEN ЭХ, 200А, 1,7 мкм, 4,6 мм × 150 мм, 10К-450К (Waters). Разделение ЭХ проводили изократически при температуре окружающей среды с использованием подвижной фазы, состоящей из ФСБ, рН 7,4 (Teknova). Скорость потока составляла 0,25 мл/мин⁻¹. Относительные количества мономера, агрегатов и фрагментов BiSpAb определяли количественно путем вычисления площадей пиков, обнаруживаемых ультрафиолетовыми (УФ) детекторами при 280 нм.

Кинетический анализ ППР связывания TIGIT человека и PVRIG человека с биспецифическим антителом: Все эксперименты проводили с использованием прибора ProteOn XPR 36 при 22 °С, в то время как образцы во время анализа хранили при 4 °С. Сначала подготавливали поверхности захвата высокой плотности с козьим поликлональным антителом против Fc человека (Thermo Fisher), иммобилизованным по всем вертикальным дорожкам захвата и горизонтальным промежуточным точкам на чипе GLC (Bio Rad) с использованием стандартного аминного связывания. Обычные уровни иммобилизации для поликлонального антитела для каждой дорожки составляли около 4600 ЕО. Мономер TIGIT-HIS человека был получен от Sino Biological, в то время как PVRIG-HIS человека был приготовлен самостоятельно. Биспецифическое антитело разбавляли до ~ 1 мкг/мл в рабочем буфере, который представлял собой 1хPBST с добавленным отфильтрованным БСА до конечной концентрации 100 мкг/мл. Для каждого цикла «одномерной кинетики» на приборе ProteOn разные антитела захватывали на двух уникальных вертикальных дорожках захвата в течение двух минут. После переключения буферного потока ProteOn на горизонтальной поверхности захвата стабилизировали в течение примерно 15-20 минут. В течение отдельных циклов захвата вводили шесть концентраций из серии 3-кратных разведений TIGIT человека (362 пМ - 88 нМ) или PVRIG человека (460 пМ-112 нМ) в течение 2 минут с последующими 15 минутами диссоциации при скорости потока 100 мкл/мин. Три повтора каждой серии концентраций антигена инъецировали на две независимые поверхности захваченного биспецифического

антитела вместе с несколькими циклами инъекций буфера для двойного сравнения. Поверхности с антителами против антигена человека регенерировали между каждым циклом двумя 30-секундными импульсами 146 мМ фосфорной кислоты. Сенсограммы TIGIT и PVRIG, введенных поверх захваченного биспецифического антитела, обрабатывали с использованием версии ProteOn программы Scrubber, и подгоняли к модели кинетического связывания 1:1, включая значение для переноса массы.

Сэндвич-анализ ППР TIGIT человека и PVRIG человека, одновременно связанных с биспецифическим антителом: Эксперименты проводили с использованием Biacore 3000 (GE Healthcare) при 22 °С. TIGIT человека (Sino Biologicals) был ковалентно иммобилизован на всех четырех проточных каналах чипа CM5 Biacore на уровнях ЕО, которые варьировались от 800 ЕО до 1000 ЕО, с использованием стандартного аминокислотного связывания. Биспецифическое антитело вводили через одну проточную лунку при молекулярной концентрации 25 нМ в течение трех минут при скорости потока 25 мкл/мин. Затем PVRIG человека одновременно вводили в концентрации 116 нМ в течение трех минут при скорости потока 25 мкл/мин как в проточную лунку с TIGIT, образующим комплекс с биспецифическим антителом, так и в контрольную лунку с TIGIT, не имеющим связанного биспецифического антитела. Контрольная поверхность с TIGIT была вычтена с использованием программного обеспечения Scrubber 2.0 для обработки полученных сенсограмм.

ИФА с двойным взаимодействием: для подготовки плашек ИФА для анализа связывания биспецифических антител плашки покрывали в течение ночи при 4 °С 100 мкл 1 мкг/мл PVRIG-hFc в ФСБ. На следующий день покрывающий раствор удаляли, и плашку блокировали 250 мкл 2% БСА, 0,1% Tween 20 в течение 2 часов. Лунки промывали с помощью 3X 300 мкл 1X ФСБ pH 7,4, 0,05% Tween20 (промывочный буфер). Образцы последовательно разводили с 3-кратными приращениями в 1X ФСБ pH 7,4, 0,1% Tween20, 0,2% БСА (связывающий буфер) от 1 мкг/мл до 1,4 пг/мл, и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа при встряхивании со скоростью 300 об/мин. В качестве контролей выступали СНА.7.518.1.H4(S241P), PVRIG-специфическое антитело, и СРА.9.086, TIGIT-специфическое антитело, которые были приготовлены аналогичным образом и были оценены как биспецифические образцы. Лунки промывали, как указано выше, и способность связывать TIGIT оценивали путем добавления 100 мкл 1 мкг/мл TIGIT-His (Sino Biological, кат. № 10917-H08H). Для оценки связывания контрольных

антител, 100 мкл 1 мкг/мл PVRIG-His (CompuGen, кат. № 20170623) добавляли в лунки с СНА.7.518.1.H4(S241P), 100 мкл 1 мкг/мл TIGIT-His добавляли в лунки с СРА.9.086. Инкубация с растворимыми лигандами длилась 1 час при комнатной температуре при встряхивании со скоростью 300 об/мин. Лунки промывали, как указано выше, и затем связывание растворимого лиганда определяли путем добавления 100 мкл 1 мкг/мл конъюгата HRP с анти-His-Tag антителом (R&D Systems, кат. № MAB050H, клон № AD1.1.10) в связывающем буфере, и инкубировали при комнатной температуре при встряхивании со скоростью 300 об/мин в течение 1 часа. Лунки промывали 3 раза промывочным буфером, как указано выше, и добавляли 100 мкл субстрата Ultra-TMB при комнатной температуре (Moss Inc.). Проявление продолжалось 7 минут, и реакцию останавливали добавлением 100 мкл 2N H₂SO₄. Плашку считывали на ридере для плашек - Molecular Devices SpectraMax 340PC-384, настроенном на длину волны 450 нМ.

Для оценки связывания захваченного TIGIT и растворимого PVRIG с биспецифическими антителами был проведен анализ, аналогичный описанному выше. В этом случае покрывали 100 мкл/лунка 1 мкг/мл гибридного белка TIGIT-Fc в 1X ФСБ при pH 7,4 в течение ночи при 4 °С. Раствор для покрытия отбрасывали, и лунки блокировали 1X ФСБ pH 7,4, 2% БСА и 0,1% Tween 20 в течение 2 часов при комнатной температуре. Используемые выше биспецифические и моноспецифические контроли серийно разводили в том же диапазоне, что и в эксперименте по захвату PVRIG. Остальная часть эксперимента была такой же, как указано выше, за исключением того, что PVRIG-His использовался для обнаружения всех образцов кроме СРА.9.086, для которого использовался TIGIT-His.

Размножение ЦМВ-специфичных CD8⁺ Т-лимфоцитов человека:
Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) (CTL), реактивные в отношении ЦМВ человека, оттаивали, ресуспендировали до 2×10^6 клеток/мл и стимулировали 1 мкг/мл пептида ЦМВ pp65 (Anaspec) в полной среде RPMI с добавлением 2 нг/мл рекомбинантного ИЛ-2 человека (R&D systems) и 10 нг/мл рекомбинантного ИЛ-7 человека (R&D systems) при 37 °С с 5% CO₂. Через 6 дней клетки разделяли 1:2 и держали с низкой дозой ИЛ-2 человека (100 МЕ/мл). На восьмой день клетки собирали и повторно высевали в полную среду RPMI с низкой дозой ИЛ-2 (100 Ед/мл), составляющей 2 мл/мл, в течение двух дней. На одиннадцатый день клетки фенотипируют по чистоте CD8⁺ Т-лимфоцитов и реактивности к ЦМВ pp65₍₄₉₅₋₅₀₃₎.

Клетки окрашивали анти-CD3 (клон: ОКТ3)-аллофикоцианин семь (APC-Cy7; Biolegend), анти-CD8 (клон: H1T8a)-Alexa Fluor (AF) 488 (Biolegend), комбинированной смесью из анти-CD14 (клон: HCD14)- перидинин хлорофиллового белка (PerCP-Cy5.5), анти-CD19 (клон: H1BCD14) PerCP-Cy5.5, анти-CD56 (клон: HCD56)-PerCP-Cy5.5 (Biolegend), анти-TIGIT (клон: MBSA43)-аллофикоцианин (APC; e-Bioscience) или IgG4 (CompuGen)-изотипным контролем (APC: Biolegend), CHA.7.518.1.H4(S241P)-AF-647 (CompuGen) или IgG4-AF647 изотипным контролем (CompuGen), и анти-PD-1 (клон: EH12.2H7)-Brilliant Violet 421 (BV421: Biolegend) или IgG1 (клон: MOPC21) BV421 (Biolegend). Чтобы оценить количество тетрамер-реактивных CD8⁺ Т-лимфоцитов, МКПК окрашивали iTag Tetramer - HLA-A*02:01 ЦМВ pp65_(495 - 503) (NLVPMVATV) - фикоэритрин (MBL-BION) в течение 30 мин при комнатной температуре. Клетки промывали ФСБ/1% БСА/0,01% азид натрия буфером, данные были получены с помощью проточного цитометра Fortessa (BD Biosciences) и проанализированы с использованием FlowJo (Treestar).

Анализ совместного культивирования ЦМВ-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов человека с pp65-экспрессирующими клеточными линиями меланомы: Анализ совместного культивирования *in vitro* с ЦМВ-специфическими CD8⁺ Т-лимфоцитами человека был использован для оценки влияния моноклональных антител (mAb) к PVRIG или TIGIT, и биспецифического антитела (BsAb) к PVRIG и TIGIT на антиген-специфическую секрецию цитокинов. Целевыми клетками, использованными в анализе совместного культивирования, была модифицированная клеточная линия Mel-624 (ATCC), Mel-624 pp65. Эта клеточная линия была получена путем эктопической экспрессии белка ЦМВ, pp65. Это приводит к презентации HLA-A2 пептидов, полученных из pp65, без необходимости добавления экзогенных пептидов pp65. Выполняли дозозависимое титрование блокады ингибиторного рецептора на ЦМВ pp65 реактивных CD8 Т-лимфоцитах при совместном культивировании с линией раковых клеток Mel-624 pp65. 10-точечную серию 4-кратных разведений антитела, начиная с 132 нМ и заканчивая 0,001 нМ, культивировали совместно с клетками Mel624 pp65 и ЦМВ⁺ CD8⁺ Т-лимфоцитами в соотношении 5:1 целевых клеток (75000) к Т-лимфоцитам (15000). Т-лимфоциты, линии опухолевых клеток и антитела добавляли вместе в 96-луночную планшетку с U-образным дном (Costar), и инкубировали в течение 18 часов при 37 °С. Были исследованы следующие антитела: анти-PVRIG (CHA.7.518.1.H4(S241P)), анти-TIGIT

(CPA.9.086), комбинация CHA.7.518.1.H4(S241P) и CPA.9.086, биспецифические антитела (CHA.7.518.1.H4(S241P) или CHA.7.518.4/CPA.9.086 или CHA.9.547.18 BsAb), который нацелен как на PVRIG, так и на TIGIT, и также изотипный контроль IgG4 человека. После 18-часового инкубационного периода количество гамма-интерферона человека (ИФН- γ) в супернатанте из совместного культивирования измеряли проточной цитометрией с использованием цитометрического анализа с гранулами (BD). Данные анализировали с помощью нелинейной регрессии и подгоняли к либо модели «связывание с одним сайтом», либо «связывание с одним сайтом - полное и неспецифическое связывание» с использованием GraphPad Prism.

Дифференциальная сканирующая флуориметрия: Температура плавления позволяет определить стабильность антител. Биспецифические и контрольные моноспецифические антитела анализировали на денатурацию при температуре плавления и связывание гидрофобного красителя SYPRO Orange (Thermo). Антитела разбавляли до подходящей концентрации в желаемом буфере с помощью SYPRO Orange. Прибор StepOne Plus RT-PCR (Applied Biosystems) использовали для выполнения контролируемого плавления (25° C-95 °C, линейное изменение 1 градус в минуту) и детектировали флуоресценцию SYPRO Orange с 1-минутными интервалами. Антитела анализировали при pH 6,0 и pH 7,4, чтобы убедиться, что наблюдаемые эффекты не связаны с препаратом.

Анализ ЖХ-МС: Масс-спектрометрия была выполнена компанией LakePharma Inc. в Белмонте, Калифорния, США. После ферментативного дегликозилирования образцы анализировали на Agilent Q Exactive Orbitrap (Thermo Fisher Scientific), соединенном с капиллярной системой УВЭЖХ. Анализ целостности выполняли в невосстанавливающих и восстанавливающих условиях для охарактеризования белка, и для анализа результатов использовалось программное обеспечение Waters MassLynx.

Анализ стабильности при замораживании-оттаивании: образцы подготавливали, доводя концентрацию до 1,0 мг/мл в 1X ФСБ, pH 7,4 путем разбавления, или с использованием центробежного концентратора. 100 мкл помещали в пробирки для ПЦР на 0,2 мл и замораживали при -80 °C на по меньшей мере 24 часа, затем размораживали при комнатной температуре. Этот цикл повторяли дважды в течение 3 циклов замораживания и оттаивания. 20 мкл каждого образца анализировали с помощью ЭХ-УВЭЖХ на мономеры, высокомолекулярные (ВММ) и низкомолекулярные (НММ)

частицы. Образцы также прогоняли в КЭ-ДСН (восстанавливающие и невосстанавливающие, Lab Chip GXII, Perkin Elmer) и оценивали концентрацию после центрифугирования, чтобы удалить любой осажденный белок.

Удержание при низком рН: образцы подготавливали, доводя концентрацию до 1,0 мг/мл в 1X ФСБ, рН 7,4 путем разбавления или с использованием центробежного концентратора. рН каждого образца доводили до рН 3,0 добавлением 0,1 М глицина рН 3,2 и инкубировали при комнатной температуре в течение 0, 1, 2, 4 и 24 часов. Образцы нейтрализовали 1 М Трис рН 7,5 и анализировали с помощью КЭ-ДСН (восстанавливающие и невосстанавливающие, Lab Chip GXII, Perkin Elmer), ЭХ-УВЭЖХ, и абсорбцию при 280 нм с помощью NanoDrop после центрифугирования для удаления любого осажденного белка.

Результаты

Последовательность биспецифических антител: анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифические антитела были созданы с использованием двух различных форматов гетеродимеризации Fc и двух форматов дисплея переменных доменов. Последовательность каждого фрагмента показана на Фиг. 26, 40 и 41.

Кинетический анализ ППР: Фиг. 27 демонстрирует данные сенсограммы связывания (А) TIGIT и (В) PVRIG с захваченным биспецифическим антителом на двух независимых поверхностях, и общее соответствие данных простой кинетической модели 1:1. Поскольку не было достаточного затухания сигнала диссоциации для кинетической модели, чтобы адекватно оценить скорость диссоциации для взаимодействия TIGIT-биспецифического антитела, значение k_d произвольно оставляли постоянным на уровне $1,0 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, чтобы подогнать данные. Поэтому константы аффинности и скорости из взаимодействия TIGIT-биспецифического антитела на Фиг. 27 следует рассматривать только как примерные оценки. Константы связывания для взаимодействия TIGIT-биспецифического антитела, измеренные с использованием ППР с постоянным значением $k_d 1,0 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, составляли $k_a = 3,9 \times 10^6 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$ и $K_D = 2,6 \text{ пМ}$. Константы связывания для взаимодействия PVRIG-биспецифического антитела были оценены как $k_a = 1,3 \times 10^6 \text{ М}^{-1} \text{ сек}^{-1}$, $k_d = 2,4 \times 10^{-4} \text{ сек}^{-1}$ и $K_D = 187 \text{ пМ}$.

Сэндвич-анализ ППР: Фиг. 28 демонстрирует сенсограмму последовательных инъекций биспецифического антитела (А), нанесенного на чип Biacore с иммобилизованным TIGIT человека, с последующей инъекцией PVRIG человека (В),

таким образом демонстрируется способность биспецифического антитела одновременно связывать как TIGIT человека, так и PVRIG человека. Уровень ответа связывания биспецифического антитела с поверхностью с TIGIT составлял ~1100 ЕО. Уровень ответа связывания PVRIG человека с биспецифическим антителом, предварительно образовавшим комплекс с поверхностью с TIGIT, составлял ~230 ЕО.

ЦМВpp65 реактивные Т-лимфоциты экспрессируют PVRIG, TIGIT и PD-1: CD8⁺ Т-лимфоциты, специфические к белку ЦМВ, pp65, были хорошо охарактеризованы, и эти ЦМВ-специфические Т-лимфоциты можно использовать для изучения роли модулирующих рецепторов на Т-лимфоцитах. Стимуляция HLA-A2⁺ донорных МКПК с применением пептида ЦМВ pp65, ИЛ-2 и ИЛ-7 приводила к значительному размножению ЦМВ pp65-специфических Т-лимфоцитов до степени чистоты в диапазоне от 90 до 95%, как определено окрашиванием с помощью тетрамера. Фиг. 29А демонстрирует процент ЦМВ pp65-специфических Т-лимфоцитов из нескольких доноров после размножения. У этих доноров оценивали поверхностную экспрессию PVRIG, TIGIT и PD-1 на Т-лимфоцитах. На одиннадцатый день активации ЦМВ pp65-специфические Т-лимфоциты экспрессировали PVRIG с соотношением gСИФ (СИФг, определяемым как СИФ целевого антитела, разделенным на СИФ контрольного антитела): 3-5-кратный, TIGIT СИФг: 4-кратный) и PD-1 СИФг: 1-2-кратный (Фиг. 29В).

Антитела против PVRIG и TIGIT человека увеличивают секрецию ИФН-γ отдельно или в комбинации с Т-лимфоцитами, специфичными к ЦМВ человека: Исходя из того, что индукция экспрессии TIGIT и PVRIG на CD8⁺ Т-лимфоцитах коррелирует с дисфункцией Т-лимфоцитов, мы стремились оценить эффекты блокады PVRIG и TIGIT на способность продукции провоспалительных цитокинов. ЦМВ-реактивные Т-лимфоциты из 2 доноров (донор 4 и донор 72) культивировали совместно с клетками pp65 Mel-624 (PVR⁺PVRL2⁺). Оценивали активность СНА.7.518.1.Н4(S241P), СРА.9.086, СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086, и СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb на ЦМВ⁺CD8⁺ Т-лимфоцитах. Мы заметили, что СНА.7.518.1.Н4(S241P) увеличивает продукцию ИФН-γ (32-46%) по сравнению с контрольным антителом IgG. Добавление антитела СРА.9.086 приводило к дальнейшему увеличению ИФН-γ (55-86%). При совмещении, обработка СНА.7.518.1.Н4 (S241P) и СРА.9.086 синергетически, или в некоторых случаях аддитивно, увеличивала продукцию цитокинов CD8⁺ Т-лимфоцитами по сравнению с блокадой СНА.7.518.1.Н4(S241P) или СРА.9.086 (99-189%) по одиночке.

СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb демонстрировали тот же функциональный эффект, что и комбинация mAb СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086 2 (100-191%). Процент увеличения секреции ИФН- γ каждым антителом по сравнению с соответствующими изотипными контрольными антителами показан на Фиг. 30.

Также было замечено, что СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb демонстрирует дозозависимое увеличение продукции ИФН- γ ЦМВ pp65-специфическими Т-лимфоцитами, что сопоставимо с комбинацией mAb СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086 (Фиг. 31). У обоих доноров - 4 и 72, значение среднего \pm СОС EC_{50} продукции ИФН- γ для СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb и комбинации СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086 были аналогичными, и были рассчитаны как находящиеся в диапазоне однозначного числа нМ. У донора 4 рассчитанное значение EC_{50} составило 0,38 нМ для комбинации СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086, тогда как EC_{50} СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb составило 0,36 нМ. У донора 72 рассчитанное значение EC_{50} составило 0,58 нМ для комбинации СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086, тогда как EC_{50} СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb составило 0.53 нМ (Фиг. 31).

ИФА с двойным взаимодействием: биспецифические и моноспецифические антитела оценивали на способность связывать нанесенный антиген, а затем одновременно связывать второй растворимый лиганд. Фиг. 49 демонстрирует связывание 3-кратных серийных разведений биспецифических и моноспецифических антител с плашками, покрытыми PVRIG, с обнаружением посредством связывания биотинилированного белка TIGIT-His и стрептавидина-HRP. Подобным образом, Фиг. 50 демонстрирует связывание 3-кратных серийных разведений биспецифических и моноспецифических антител с плашками, покрытыми рекомбинантным TIGIT-His, и обнаружение посредством связывания биотинилированного PVRIG и стрептавидина HRP. Все биспецифические форматы были способны задействовать оба лиганда одновременно. Очевидные сдвиги в аффинности были связаны с относительным количеством правильно сформированного антитела в растворе. Фиг. 51 демонстрирует значения EC_{50} , рассчитанные с использованием программного обеспечения SoftMax Pro (Molecular Devices) и скорректированные на правильно собранные биспецифические антитела, как определено с помощью ЖХ-МС и показано на Фиг. 45.

Дифференциальная сканирующая флуорометрия: Биспецифические и

моноспецифические антитела анализировали на денатурацию при температуре плавления и связывание гидрофобного красителя SYPRO Orange (Thermo). Антитела анализировали при pH 6,0 и pH 7,4, чтобы убедиться, что наблюдаемые эффекты не связаны с препаратом. Tm1, которая отражает растворение домена CH2, находилась в диапазоне от 51,7 °C до 60,4 °C при pH 7,4, и от 50,9 °C до 60,5 °C при pH 6,0 для всех биспецифических антител (Фиг. 52). Все моноспецифические антитела продемонстрировали более высокую Tm1: от 63,3 °C до 66,2 °C при pH 7,4, и от 62,4 °C до 64,1 °C при pH 6,0. Tm2 для всех антител (плавление CH3 и Fab) составляла >70 °C (диапазон = 70,2 °C-77,1 °C при pH 7,4, и от 70,9 °C до 77,1 °C при pH 6,0).

Анализ ЖХ-МС: Интактную масс-спектрометрию с дегликозилированием проводили на биспецифических антителах всех трех форматов. Гетеродимеризация с использованием стратегий «выступы в отверстия» Fc и CrossMab давала 32% и 73% правильно собранных биспецифических антител, в то время как два формата «откупоривателя», содержащие плечо, содержащее scFv, и плечо интактного антитела, реализованные посредством различных подходов гетеродимеризации Fc (выступы в отверстия и изовольнометрическая гетеродимеризация, соответственно) давали $\geq 95\%$ правильно собранных биспецифических антител (Фиг. 45).

Удержание при низком pH: Биспецифические и моноспецифические контрольные антитела инкубировали при pH 3 в течение 0, 1, 2, 4 и 24 часов и оценивали формирование агрегатов или продуктов с более низкой молекулярной массой с помощью КЭ-ДСН с использованием LabChip GXII (Perkin Elmer), и ЭХ-УВЭЖХ, как отмечено по изменениям % содержания мономера начиная с T=0. Все биспецифические и моноспецифические антитела были стабильны в отношении данного стресса, демонстрируя не более 6% изменения содержания мономера в течение 24 часов.

Анализ стабильности при замораживании-оттаивании: Биспецифические и контрольные моноспецифические антитела, основывающиеся на различных подходах к ограничению легкой цепи и гетеродимеризации, оценивали на предмет их способности выдерживать циклы серийного замораживания-оттаивания. После трех циклов замораживания и оттаивания антитела анализировали с помощью ЭХ-УВЭЖХ на предмет изменений содержания молекул с низкой молекулярной массой (НММ), мономерных молекул, и молекул с высокой молекулярной массой, присутствующих в растворе. Положительные значения отображают увеличение относительной доли молекул,

зарегистрированных после циклов замораживания/оттаивания. Биспецифическое антитело BsAb-14 было единственным образцом, который показал снижение содержания мономера >5% с T=0 (Фиг. 53). Все остальные форматы после этого стресса оставались стабильными.

Зависимость от дозы в анализе ЦМВ

Биспецифические, моноспецифические и комбинации моноспецифических антител исследовали в анализе ЦМВ, описанном в Фиг. 30 в зависимости от дозы. Серийные трехкратные разведения каждого антитела или смеси выполняли для обеспечения диапазона концентраций антител от 66 нМ до 0,003 нМ. Моноспецифические антитела смешивали 1:1 с неспецифическим контрольным антителом перед серийным разведением. Исследуемые биспецифические антитела представляли собой BsAb2 (КИН + CrossMab), BsAb 4 («откупориватель» КИН), BsAb 14, и BsAb 18 («откупориватель» ИН). Также оценивали комбинации СНА.7.518.1 и СНА.7.518.4 с СРА.9.086. Все биспецифические антитела по меньшей мере одинаково показывали себя с комбинацией антител во всех исследованных форматах и превосходили моноспецифические антитела для Т-лимфоцитов всех трех доноров, исследованных в двух независимых анализах (Фиг. 54).

Резюме и выводы

Добавление СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086, по отдельности или в комбинации, и СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb в анализ Mel-624 pp65 индуцировало доза-зависимое увеличение секреции ИФН- γ по сравнению с контрольным антителом IgG. При совмещении, СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086 синергетически, или в случае донора 72, аддитивно увеличивали продукцию цитокинов CD8⁺ Т-лимфоцитами по сравнению с блокадой ими по отдельности. СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 BsAb продемонстрировало тот же функциональный эффект, что и комбинация mAb СНА.7.518.1.Н4(S241P)/СРА.9.086 со значениями EC₅₀ для обеих доноров, которые были рассчитаны как находящиеся в диапазоне однозначного числа нМ. В совокупности, эти данные демонстрируют, что антитела СНА.7.518.1.Н4(S241P) и СРА.9.086, по отдельности или в комбинации, или в формате биспецифического антитела, могут усиливать эффекторную функцию Т-лимфоцитов.

ПРИМЕР 2: Анализ ИФА

Плашка, покрытая PVRIg

Для подготовки плашек ИФА для анализа связывания биспецифических антител плашки покрывали в течение ночи при 4 °С 100 мкл 1 мкг/мл PVRIG-hFc в ФСБ. На следующий день покрывающий раствор удаляли, и плашку блокировали 250 мкл 2% БСА, 0,1% Tween 20 в течение 2 часов. Лунки промывали с помощью 3X 300 мкл 1X ФСБ pH 7,4, 0,05% Tween20 (промывочный буфер). Образцы последовательно разводили с 3-кратными приращениями в 1X ФСБ pH 7,4, 0,1% Tween20, 0,2% БСА (связывающий буфер) от 1 мкг/мл до 1,4 пг/мл, и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа при встряхивании со скоростью 300 об/мин. В качестве контролей выступали СНА.7.518.1 Н4, PVRIG-специфическое антитело, и СРА.9.086 Н4, TIGIT-специфическое антитело, которые были приготовлены аналогичным образом и были оценены как биспецифические образцы. Лунки промывали, как указано выше, и способность связывать TIGIT оценивали путем добавления 100 мкл 1 мкг/мл TIGIT-His (Sino Biological, кат. № 10917-H08H). Для оценки связывания контрольных антител, 100 мкл 1 мкг/мл PVRIG-His (CompuGen, кат. № 20170623) добавляли в лунки с СНА.7.518.1 Н4 и 100 мкл 1 мкг/мл TIGIT-His добавляли в лунки с СРА.9.086 Н4. Инкубация с растворимыми лигандами длилась 1 час при комнатной температуре при встряхивании со скоростью 300 об/мин. Лунки промывали, как указано выше, и затем связывание растворимого лиганда определяли путем добавления 100 мкл 1 мкг/мл конъюгата HRP с анти-His-Tag антителом (R&D Systems, кат. № MAB050H, клон № AD1.1.10) в связывающем буфере, и инкубировали при комнатной температуре при встряхивании со скоростью 300 об/мин в течение 1 часа. Лунки промывали 3 раза промывочным буфером, как указано выше, и добавляли 100 мкл субстрата Ultra-TMB при комнатной температуре (Moss Inc.). Проявление продолжалось 7 минут, и реакцию останавливали добавлением 100 мкл 2N H₂SO₄. Плашку считывали на ридере для плашек - Molecular Devices SpectraMax 340PC-384, настроенном на длину волны 450 нМ.

Для оценки связывания захваченного TIGIT и растворимого PVRIG с биспецифическими антителами был проведен анализ, аналогичный описанному выше. В этом случае покрывали 100 мкл/лунка 1 мкг/мл гибридного белка TIGIT-Fc в 1X ФСБ при pH 7,4 в течение ночи при 4 °С. Раствор для покрытия отбрасывали, и лунки блокировали 1X ФСБ pH 7,4, 2% БСА и 0,1% Tween 20 в течение 2 часов при комнатной температуре. Используемые выше биспецифические и моноспецифические контроли серийно разводили в том же диапазоне, что и в эксперименте по захвату PVRIG. Остальная часть

эксперимента была такой же, как указано выше, за исключением того, что PVRIG-His использовался для обнаружения всех образцов кроме CPA.9.086 H4, для которого использовался TIGIT-His.

Приведенные выше примеры представлены для того, чтобы предоставить рядовым специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как создавать и применять варианты осуществления композиций, систем и способов согласно данному изобретению, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы изобретения считают своим изобретением. Предполагается, что модификации описанных выше способов осуществления данного изобретения, очевидные для специалистов в данной области техники, находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, указывают на уровень квалификации специалистов в области техники, к которой относится данное изобретение.

Все заголовки и обозначения разделов используются только для ясности и в справочных целях, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие. Например, специалисты в данной области техники оценят полезность комбинирования различных аспектов данного раскрытия из разных заголовков и разделов, в зависимости от ситуации, в соответствии с сущностью и объемом изобретения, описанного в данном документе.

Все источники, процитированные в данном документе, тем самым включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и индивидуально указана как включенная посредством ссылки в полном объеме и для всех целей.

Многие модификации и вариации данной заявки могут быть выполнены без отклонения от ее сущности и объема, как будет очевидно для специалистов в данной области техники. Конкретные варианты осуществления данного изобретения и примеры, описанные в данном документе, предлагаются только в качестве примера, и данная заявка должна ограничиваться только условиями прилагаемой формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется формула данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, которое моновалентно связывает PVRIG человека и моновалентно связывает TIGIT, для применения в активации Т-лимфоцитов и/или NK-клеток для лечения рака.

2. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. первый вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-PVRIG антитела; и

ii. первый вариабельный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-PVRIG антитела;

при этом анти-PVRIG антитело выбирают из группы, состоящей из: СНА.7.518.4, СНА.7.518.1, СНА.7.518, СНА.7.524 СНА.7.530, СНА.7.538_1, СНА.7.538_2, СНА.7.502, СНА.7.503, СНА.7.506, СНА.7.508, СНА.7.510, СНА.7.512, СНА.7.514, СНА.7.516, СНА.7.518, СНА.7.520.1, СНА.7.520.2, СНА.7.522, СНА.7.524, СНА.7.526, СНА.7.527, СНА.7.528, СНА.7.530, СНА.7.534, СНА.7.535, СНА.7.537, СНА.7.538.1, СНА.7.538.2, СНА.7.543, СНА.7.544, СНА.7.545, СНА.7.546, СНА.7.547, СНА.7.548, СНА.7.549, СНА.7.550, СНА.7.538.1.2, СРА.7.021, СРА.7.001, СРА.7.003, СРА.7.004, СРА.7.006, СРА.7.008, СРА.7.009, СРА.7.010, СРА.7.011, СРА.7.012, СРА.7.013, СРА.7.014, СРА.7.015, СРА.7.017, СРА.7.018, СРА.7.019, СРА.7.022, СРА.7.023, СРА.7.024, СРА.7.033, СРА.7.034, СРА.7.036, СРА.7.040, СРА.7.046, СРА.7.047, СРА.7.049, СРА.7.050, и СНА.7.518; и

а) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен.

3. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен; и

б) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. второй вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-TIGIT антитела; и

ii. второй вариабельный домен легкой цепи, содержащий v1CDR1, v1CDR2 и v1CDR3 из анти-TIGIT антитела;

причем анти-TIGIT антитело выбирают из группы, состоящей из: CPA.9.086, CHA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, и CHA.9.541.8.

4. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую:

- i. первый вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-PVRIG антитела; и
- ii. первый вариабельный домен легкой цепи, содержащий v1CDR1, v1CDR2 и v1CDR3 из анти-PVRIG антитела

при этом анти-PVRIG антитело выбирают из группы, состоящей из: CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, и CPA.7.050 CHA.7.518; и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. второй вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-TIGIT антитела; и

ii. второй вариабельный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-TIGIT антитела;

причем анти-TIGIT антитело выбирают из группы, состоящей из: CPA.9.086, CHA.9.547.18, CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, и CHA.9.541.8.

5. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 4, отличающееся тем, что первая антигенсвязывающая часть содержит:

i. первую тяжелую цепь, содержащую VH-CH1-шарнир-CH2-CH3; и

ii. первую легкую цепь, содержащую VL-CL, причем CL представляет собой константный домен либо каппа, либо лямбда антитела.

6. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 5, отличающееся тем, что CH3 первой тяжелой цепи содержит аминокислотные замены S354C, E356D, M358L и T366W.

7. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 5, отличающееся тем, что CL представляет собой каппа.

8. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 4, отличающееся тем, что вторая антигенсвязывающая часть содержит:

i. вторую тяжелую цепь, содержащую HC-CL-шарнир-CH2-CH3, причем CL представляет собой либо каппа, либо лямбда; и

ii. вторую легкую цепь, содержащую VL-CH1.

9. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 8, отличающееся тем, что CH3 второй тяжелой цепи содержит аминокислотные замены Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A и Y407V.

10. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 8, отличающееся тем, что CL представляет собой лямбда.

11. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по п. 8, отличающееся тем, что CL представляет собой каппа.

12. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен; и

b) вторую анти-TIGIT антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. вторую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.086 VH (EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLP LHYYGMDVWGQGT^TTVTVSS; SEQ ID NO:1634); и

ii. вторую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.086 VL (QSALTQPRASGNPGQRTVITSCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQ NQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGG TQLAVL; SEQ ID NO:1639).

13. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

b) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен; и

c) вторую анти-TIGIT антигенсвязывающую часть, содержащую:

i. вторую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.547.18 VH

(EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGL EWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGT^LTVTVSS; SEQ ID NO:1664); и

ii. вторую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.547.18 VL

(DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPK LLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQ SYPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1668).

14. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG связывающий

домен, содержащий:

i. первую вариабельную область тяжелой цепи, содержащую
CHA.7.518.1 VH
(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQ
GLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID
NO:1539); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.1 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHF
W
GTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:1544); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен.

15. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG связывающий домен, содержащий:

i. первую вариабельную область тяжелой цепи, содержащую
CHA.7.518.4 VH
(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQ
GLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS; SEQ ID
NO:3179); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPK
LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHF
W
GTPYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3180); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен.

16. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG связывающий домен, содержащий:

i. первую вариабельную область тяжелой цепи, содержащую

CHA.7.518.1 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWM
GYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE
DKTARNAMDYWGQGLTVTVSS; SEQ ID NO:1539); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CHA.7.518.1
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEA
TNLAEGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHFVWGPYTFGQGTK
LEIK; SEQ ID NO:1544); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-
связывающий домен, содержащий

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.086 VH
(EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
ARDPLPLHYYGMDVWGQTTVTVSS; SEQ ID NO:1634); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.086 VL
(QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLI
YSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVL
QLGGGTQLAVL; SEQ ID NO: 1639).

17. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG
связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую
CHA.7.518.4 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE
WMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV
YYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS; SEQ ID NO:3179); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI
YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHFVWGPYTF
FGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3180); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-
связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CPA.9.086 VH

(EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLE
WVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTITVTVSS; SEQ ID NO:1634); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CPA.9.086 VL

(QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKL
LIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIG
RVLQLGGGTQLAVL; SEQ ID NO:1639).

18. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

a) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.7.518.1

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE
WMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAV
YYCAREDKTARNAMDYWGQGTITVTVSS; SEQ ID NO: 1539); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CHA.7.518.1 VL

(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIY
EATNLAEGVPSRFSGSGGTDFLTISSLQPEDFATYYCQHFVWGTPYTF
GQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1544); и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую CHA.9.547.18 HC

(EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLE
WVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAKWLLSYAMDYWGQGTITVTVSS; SEQ ID NO: 1664); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую CHA.9.547.18 VL

(DIQMTQSPSSLSASVDRITITCRASQSMALWLSWYQQKPGKAPKL

LIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSY
PYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1668).

19. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую
CHA.7.518.4 VH

(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQG
LEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED
TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSS; SEQ ID NO:3179); и

ii. первую легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL
(DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKL
LIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFVGT
PYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO:3180); и

б) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT-связывающий домен, содержащий:

i. первую переменную область тяжелой цепи, содержащую
CHA.9.547.18 HC

(EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLE
WVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAKWLLSYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1664); и

ii. первую переменную область легкой цепи, содержащую
CHA.9.547.18 VL

(DIQMTQSPSSLSASVDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKL
LIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSY
PYTFGQGTKLEIK; SEQ ID NO: 1668).

20. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по любому из пп. 1-19 и 37-38, отличающееся тем, что указанное анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело представляет собой гуманизованное антитело.

21. Композиция, содержащая анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по любому из пп. 1-20.

22. Композиция нуклеиновых кислот, содержащая:

а) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую первую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи по любому из пп. 1-20;

б) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую первую легкую цепь или переменный домен легкой цепи по любому из пп. 1-20;

в) третью нуклеиновую кислоту, кодирующую вторую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи, по любому из пп. 1-20; и

г) четвертую нуклеиновую кислоту, кодирующую вторую легкую цепь или переменный домен легкой цепи по любому из пп. 1-20.

23. Композиция векторов экспрессии, содержащая:

а) первый вектор экспрессии, содержащий первую нуклеиновую кислоту по п. 22;

б) второй вектор экспрессии, содержащий вторую нуклеиновую кислоту по п. 22;

в) третий вектор экспрессии, содержащий третью нуклеиновую кислоту по п. 22; и

г) четвертый вектор экспрессии, содержащий четвертую нуклеиновую кислоту по п. 22.

24. Композиция векторов экспрессии, содержащая:

а) первый вектор экспрессии, содержащий первую и вторую нуклеиновые кислоты по п. 22; и

б) второй вектор экспрессии, содержащий третью и четвертую нуклеиновые кислоты по п. 22.

25. Клетка-хозяин, содержащая композицию вектора экспрессии по п. 23 или п. 24.

26. Способ изготовления анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела, включающий в себя:

а) культивирование клетки-хозяина по п. 25, в условиях, при которых экспрессируется антитело; и

б) извлечения антитела.

27. Способ активации Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что активируют подмножество Т-лимфоцитов пациента.

28. Способ активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) пациента, включающий

в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что активируют подмножество CTL пациента.

29. Способ активации NK-клеток пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что активируют подмножество NK-клеток пациента.

30. Способ активации $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что активируют подмножество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента.

31. Способ активации Th1-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что активируют подмножество Th1-лимфоцитов пациента.

32. Способ уменьшения или сокращения количества клеток, и/или активности по меньшей мере одного из регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20.

33. Способ увеличения продукции интерферона- γ и/или секреции провоспалительных цитокинов у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифического антитела по любому из пп. 1-20.

34. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG/анти-TIGIT антитела по любому из пп. 1-20.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и

миелодиспластических синдромов (МДС).

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

37. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающую часть, содержащую:

- i. первый вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-PVRIG антитела; и
- ii. первый вариабельный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-PVRIG антитела;

при этом анти-PVRIG антигенсвязывающую часть выбирают из группы, состоящей из: CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CHA.7.518.1; CHA.7.538.1.2 и CHA.7.518.4; и

б) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен, при этом анти-TIGIT антигенсвязывающий домен из антитела, как показано на Фиг. 24 и 41, и, в частности, на Фиг. 24А-24ЕЕ.

38. Анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело, содержащее:

а) первую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-PVRIG антигенсвязывающий домен, при этом анти-PVRIG антигенсвязывающий домен из

антитела, как показано на Фиг. 35; и

b) вторую антигенсвязывающую часть, содержащую анти-TIGIT антигенсвязывающий домен, содержащий:

i. второй вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из анти-TIGIT антитела; и

ii. второй вариабельный домен легкой цепи, содержащий vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 из анти-TIGIT антитела;

причем анти-TIGIT антигенсвязывающий домен выбирают из группы, состоящей из: CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, CHA.9.541.8, и CHA.9.547.18.

39. Анти-PVRIG антитело, содержащее:

i) тяжелую цепь или вариабельный домен тяжелой цепи, что содержит vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из следующей последовательности:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLE
WMGYIYPYIGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCA
REDKTARNAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:3179),

и

ii) легкую цепь или вариабельный домен легкой цепи, что содержит vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3 из следующей последовательности:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLI
YEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQG
TKLEIK (SEQ ID NO:3180).

40. Анти-TIGIT антитело, содержащее:

i) тяжелую цепь или вариабельный домен тяжелой цепи, что содержит vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3 из следующей последовательности:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEW
 VATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
 WLLSYYAMDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:1664),

и

ii) легкую цепь или переменный домен легкой цепи, что содержит v1CDR1, v1CDR2 и v1CDR3 из следующей последовательности:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIY
 KASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGT
 KLEIK (SEQ ID NO:1668).

41. Анти-PVRIG антитело по п. 38, содержащее:

а) Тяжелую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VH
 (QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIY
 PYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREDKTARNA
 MDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV
 DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED
 PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGK; SEQ ID NO:3175); и

б) легкую цепь, содержащую CHA.7.518.4 VL

(DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYE
 ATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEI
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC;
 SEQ ID NO: 3362).

42. Композиция, содержащая анти-PVRIG антитело по любому из п. 38 или п. 40.

43. Композиция нуклеиновых кислот, содержащая:

i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи по п. 38 или п. 40; и

ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь или переменный домен легкой цепи по п. 38 или 40.

44. Композиция, содержащая анти-TIGIT антитело по п. 39.
45. Композиция нуклеиновых кислот, содержащая:
- i) первую нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь или переменный домен тяжелой цепи по п. 38; и
 - ii) вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь или переменный домен легкой цепи по п. 38.
46. Композиция векторов экспрессии, содержащая:
- i) первый вектор экспрессии, содержащий первую нуклеиновую кислоту, по п. 41; и
 - ii) второй вектор экспрессии, содержащий вторую нуклеиновую кислоту по п. 41.
47. Вектор экспрессии, содержащий:
- i) первую нуклеиновую кислоту, по п. 41; и
 - ii) вторую нуклеиновую кислоту по п. 41.
48. Композиция векторов экспрессии, содержащая:
- i) первый вектор экспрессии, содержащий первую нуклеиновую кислоту по п. 43; и
 - ii) второй вектор экспрессии, содержащий вторую нуклеиновую кислоту по п. 43.
49. Вектор экспрессии, содержащий:
- i) первую нуклеиновую кислоту по п. 43; и
 - ii) вторую нуклеиновую кислоту по п. 43.
50. Клетка-хозяин, содержащая вектор экспрессии или композицию векторов по любому из пп. 44-47.
51. Способ производства анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела, включающий в себя:
- i) культивирование клетки-хозяина по п. 48, в условиях, при которых экспрессируется антитело; и
 - ii) извлечение антитела.
52. Способ активации Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество Т-лимфоцитов пациента.
53. Способ активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) пациента, включающий

в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество CTL пациента.

54. Способ активации NK-клеток пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество NK-клеток пациента.

55. Способ активации $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента.

56. Способ активации Th1-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество Th1-лимфоцитов пациента.

57. Способ уменьшения или сокращения количества клеток, и/или активности по меньшей мере одного из регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40.

58. Способ увеличения продукции интерферона- γ и/или секреции провоспалительных цитокинов у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40.

59. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40.

60. Способ по п. 58, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

61. Способ по п. 58, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из: трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

62. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-PVRIG/анти-TIGIT биспецифическое антитело по любому из пп. 1-20.

63. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-PVRIG антитело по п. 38 и анти-PD-1 антитело.

64. Способ по п. 62, отличающийся тем, что анти-PD-1 антитело представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из пембролизумаба и ниволумаба.

65. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело по п. 39 и анти-PD-1 антитело.

66. Способ по п. 64, отличающийся тем, что анти-PD-1 антитело представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из пембролизумаба и ниволумаба.

67. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело по п. 39 и анти-PVRIG антитело по п. 38.

68. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело по п. 39, анти-PVRIG антитело, и анти-PD-1 антитело.

69. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело, анти-PVRIG антитело по п. 38, и анти-PD-1 антитело.

70. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение трехкомпонентной комбинированной терапии, содержащей анти-TIGIT антитело по п. 39, анти-PVRIG антитело по п. 38, и анти-PD-1 антитело.

71. Способ по любому из пп. 64-69, отличающийся тем, что анти-PD-1 антитело представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из пембролизумаба и ниволумаба.

72. Способ активации Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся

тем, что активируют подмножество Т-лимфоцитов пациента.

73. Способ активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество CTL пациента.

74. Способ активации $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов пациента.

75. Способ активации Th1-лимфоцитов пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40, отличающийся тем, что активируют подмножество Th1-лимфоцитов пациента.

76. Способ уменьшения или сокращения количества клеток, и/или активности по меньшей мере одного из регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40.

77. Способ увеличения продукции интерферона- γ и/или секреции провоспалительных цитокинов у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40.

78. Способ лечения рака у пациента, включающий в себя введение пациенту анти-PVRIG или анти-TIGIT антитела по любому из пп. 38-40.

79. Способ по п. 77, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из: рака предстательной железы, рака печени (ГЦР), колоректального рака, рака яичника, рака эндометрия, рака молочной железы, трижды отрицательного рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака шейки матки, рака головы и шеи, рака щитовидной железы, рака яичка, уротелиального рака, рак легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), меланомы, немеланомного рака кожи (плоскоклеточного и базально-клеточного рака), глиомы, рака почки (ПКР), лимфомы (НХЛ или ХЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), Т-лимфоцитарного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфоцитарной лимфомы, опухоли семенных клеток яичка, мезотелиомы, рака пищевода, рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

80. Способ по п. 77, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, состоящей из:

трижды отрицательного рака молочной железы, рака желудка (желудочного рака), рака легкого (мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого), рака из клеток Меркеля, рака с высоким уровнем MSI, KRAS-мутантных опухолей, Т-лимфоцитарного лейкоза/лимфомы взрослых, миеломы и миелодиспластических синдромов (МДС).

Фиг. 1**Полноразмерный PVRIG ДТ человека**

Последовательность PVRIG человека, начиная с позиции 21 - альтернативного метионина (часть)

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPER
GIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADL
AGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 1)

Последовательность PVRIG человека, начиная с позиции 1 - метионина (часть)

MRTEAQVPALQPPEPGLEGAMGHRTLVLPPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVS
WGGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLP
PSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA

(SEQ ID NO: 2)

Полноразмерный трансмембранный белок PVRIG [Homo sapiens]

Стандартная последовательность NCBI: NP_076975.

1 mrteaqvpal qppepglega mghrtvlpw vlltlcvtag tpevwvqvrme eatelssfti

61 rcgflgsgsi slvtvswgpn ngaggttlav lhpergirw aparqarwet qssislileg

121 sgasspcant tfckfasfp egswacgsl pssdpglssa pptpapilra dlagilvsg

181 vllfgcvyll hllrrhkrp aprlqpsrts ppararawa psqasqaalh vpyatintsc

241 rpatldtahp hggpswwasl pthaahrpqg paawastpip argsfvsven glyaqagerp

301 phtgpgltif pdprgprame gplgvr

(SEQ ID NO: 3)

Фиг. 2

Альфа-изоформа PVLR2 человека

>gi|5360210|ref|NP_002847.1| прекурсор альфа изоформы нектин-2 [Homo sapiens]

MARAAALLPSRSPTPLLWPLLLLLLLETGAQDVRVQVLPEVRGQLGGTVLPCHELLPPVPGLYISLVTW
 QRPDAPANHQNVAAAFHPKMGPSFSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATLALHGLTVEDEGNYTC
 EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNQAEAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARISWLSLSDWEAKETQVS
 GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVTCKVEHESFEEPALIPVTLSVRYPPPEVSIISGYDDNWYLGRTDAT
 LSCDVRSNPEPTGYDWSTTSGTFPTSAVAQGSQLVIIHAVDSLNTTFVCTVTNAVGMGRAEQVIFVRETP
 RASPRDVGPLVWGAVGGTLLVLLLLAGGSLAFILLRVRRRRKSPPGAGGGASGDGGFYDPKAQVLGNGDP
 VFWTPVVPGPMEPDGKDEEEEEEEKAEKGLMLPPPPALEDDMESQLDGSLISRRAYVY

(SEQ ID NO: 4)

Дельта-изоформа PVLR2 человека

>gi|112789532|ref|NP_001036189.1| прекурсор дельта изоформы нектин-2 [Homo sapiens]

MARAAALLPSRSPTPLLWPLLLLLLLETGAQDVRVQVLPEVRGQLGGTVLPCHELLPPVPGLYISLVTW
 QRPDAPANHQNVAAAFHPKMGPSFSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATLALHGLTVEDEGNYTC
 EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNQAEAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARISWLSLSDWEAKETQVS
 GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVTCKVEHESFEEPALIPVTLSVRYPPPEVSIISGYDDNWYLGRTDAT
 LSCDVRSNPEPTGYDWSTTSGTFPTSAVAQGSQLVIIHAVDSLNTTFVCTVTNAVGMGRAEQVIFVRETP
 NTAGAGATGGIIGGI IAAIIATAVAATGILICRQQRKEQTLQGAEEDEDLEGPPSYKPPTPKAKLEAQEM
 PSQFLTGLGASEHSPLKTPYFDAGASCTEQEMPRYHELPTLEERSGPLHPGATSLGSPIPVPPGPPAVEDV
 SLDLEDEEGEEEEYLDKINPIYDALS

(SEQ ID NO: 5)

Фиг. 3А

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.001	GGTFSSYA	6	IIPFGTA	7	AREEVSSPYGMDV	8	TGAVTSGHY	9	DTG	10	LLSYSGASWV	11
CPA.7.003	GFSLSHFS	12	FDPEEGGT	13	ATGIWYSSGWVPDY	14	QSLDSSGYNY	15	LGS	16	MQALQTPIT	17
CPA.7.004	GYLTEL	18	FDPEDGET	19	ATVSRVGVINYYYYMDV	20	QSLLYRNGNNY	21	LGS	22	MQALQTPPT	23
CPA.7.006	GGFTGYA	24	ITPISATI	25	ARGFEYSDGLDD	26	QSLFYSDGNTY	27	RLS	28	MQHMEPLT	29
CPA.7.008	SGSISSTNW	30	IYHSGST	31	ARVGPAIYY	32	SNNVGYEG	33	RNN	34	SAWDSSLNAV	35
CPA.7.009	GYLTEL	36	FDPEDGET	37	ATAKPGIAVAGQNY MDV	38	QSLLYRNGNNY	39	LGS	40	MQALQTPPT	41
CPA.7.010	GFTFSSYA	42	ISYDGSNK	43	ASSPIGYSYGYGGMDV	44	SGIDVRTNK	45	FQSDSDK	46	LIWHTSGWV	47
CPA.7.011	GYLTEL	48	FDPEDGET	49	ATGPAAGVGYNYMDV	50	QSLLYRNGNY	51	LGS	52	MQALQTPPT	53
CPA.7.012	GFTFSSYA	54	ISYDGSNK	55	ARDVMVYCSSTSCYFYGM DV	56	QDIRDY	57	DAS	58	QQFENLPIT	59
CPA.7.013	GYLTEL	60	FDPEDGET	61	ATGGYSSGFNYNYMDV	62	QSLLYRNGNNY	63	LGS	64	MQALQTPPT	65
CPA.7.014	GYLTEL	66	FDPEDGET	67	ATGVTTYNYGMDV	68	QSLLYSNGNMF	69	LGS	70	MQALQTPPT	71
CPA.7.015	GFTFSSYG	72	IRYDGSNK	73	ARDLDFWWDGMDV	74	QSVSSMY	75	GAS	76	QQYVSSPMYT	77
CPA.7.017	GGTFNNYG	78	IIPFGTT	79	ARDRMAADGMAVFDY	80	SSNIGRHF	81	KND	82	SSWDAALNGVV	83
CPA.7.018	GYLTEL	84	FDPEDGET	85	ATEVPMVRGARRYNYMD	86	QTLLYINENNY	87	LGS	88	MQGLQTPPT	89

Фиг. 3В

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
					V							
CPA.7.019	GGISISNYY	90	IYYSGST	91	ARGAWELSLGDWFDP	92	SSNIGAGYD	93	GNN	94	QSYDSSLSVYVV	95
CPA.7.021	GFTFGTSS	96	ISFDGTEI	97	AKGSGNIYFYSGMDV	98	QSISGW	99	ETS	100	QQYYSYPLT	101
CPA.7.022	GYTLTELS	102	FDPEDGET	103	ATGVPAAGVYYYYYMD V	104	QSLLYSNGYNY	105	LGS	106	MQALQSPVT	107
CPA.7.023	GYTLTELS	108	FDPEDGET	109	ATDSRDGPAARGGYYM DV	110	QSLLYINGYNY	111	LGS	112	MQALQTPPT	113
CPA.7.024	GGTFSSYA	114	IIPIFGTA	115	ARDAYYYDSSGYNPD AFDI	116	QSLLSHNGYNY	117	LGS	118	MQGLQTPRT	119
CPA.7.033	GGTFSSSA	120	IIPIYGIT	121	ARDDTARRVGVPPYY AMDV	122	QDIDDD	123	EAS	124	LQHDNLPLT	125
CPA.7.034	GYTLTELS	126	FDPEDGET	127	ATEDPGPVAGPYYYG MDV	128	QSLLYINGYHY	129	LGS	130	MQALQTPPT	131
CPA.7.036	GGTFSSSA	132	IIPIYGIT	133	ARDDTARRVGVPPYY AMDV	134	QSLLDSDDGNTY	135	TLS	136	MQRLOFPLT	137
CPA.7.040	GYTLTELS	138	FDPEDGET	139	ATGVPAAGVYYYYYMD V	140	QSLLYRNGYNY	141	WGS	142	MQAVQNPPT	143
CPA.7.046	GGTFSSSA	144	IIPIYGIT	145	ARDDTARRVGVPPYY AMDV	146	QTMNNY	147	DAS	148	QQYGDWLPIT	149

Фиг. 3С

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.047	GYTLTELS	150	FDPEGGET	151	ATAFPEATISYYYYMDV	152	QSLLYRNGYNY	153	WGS	154	MQAVQNPPT	155
CPA.7.049	GGTFSSSA	156	IIPIYGIT	157	ARDDTARRVRGVPYYYY AMDV	158	RSLLDSDDGNTN	159	SLS	160	MQRKEFPLT	161
CPA.7.050	GGTFSSYA	162	IIPIFGTA	163	ARGPWYYDSSGYSSYAYY MDV	164	QSLHSDGYNY	165	LGS	166	MQALHTPGVT	167

Фиг. 4А

CPA.7.001

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSS	168
vhCDR1	GGTFSSYA	169
vhCDR2	IIPIFGTA	170
vhCDR3	AREEVSSPYGMDV	171
Полноразмерный HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSPGK	172
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWVFQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLG	173
vlCDR1	TGAVTSGHY	174
vlCDR2	DTG	175
vlCDR3	LLSYSGASWV	176
Полноразмерная легкая цепь	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWVFQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWVSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	177

Фиг. 4В
СРА.7.003

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFSLSHFSMHWVRQVPGKGLEWLGGFDP EEGGTIP AQKFQGR L TMT EDTSTETAYMELSSLRSEDTAVYYCATGIWYSSGWPVDYWGPGTLTVSS	178
vhCDR1	<u>GFSLSHFS</u>	179
vhCDR2	<u>FDPEEGGT</u>	180
vhCDR3	<u>ATGIWYSSGWPVDY</u>	181
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIVDVSHEDEPKFKNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	182
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVM TQSPLSLPVTPGGP ASISCRSSQSLDSSGYN YVDWYLQKPGQSPQLLISLGS DRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYC MQALQTPITFGQGTRLEIKR	183
vlCDR1	<u>QSLDSSGYN Y</u>	184
vlCDR2	<u>LGS</u>	185
vlCDR3	<u>MQALQTPIT</u>	186
Полноразмерная легкая цепь	DVVM TQSPLSLPVTPGGP ASISCRSSQSLDSSGYN YVDWYLQKPGQSPQLLISLGS DRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYC MQALQTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	187

Фиг. 4С
CPA.7.004

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYC <u>ATVSRVRGVINYYYYMDV</u> WGKGT TVTVSS	188
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	189
vhCDR2	<u>FDPEDGET</u>	190
vhCDR3	<u>ATVSRVRGVINYYYYMDV</u>	191
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYC <u>ATVSRVRGVINYYYYMDV</u> WGKGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	192
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSS <u>QSLLYRNGNNY</u> LDWYLQKPGQSPQLLIY <u>LGS</u> NRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYC <u>MQALQTPPT</u> FGGGTKLEIKR	193
vlCDR1	<u>QSLLYRNGNNY</u>	194
vlCDR2	<u>LGS</u>	195
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	196
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSS <u>QSLLYRNGNNY</u> LDWYLQKPGQSPQLLIY <u>LGS</u> NRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYC <u>MQALQTPPT</u> FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN FYPREAK VQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	197

Фиг. 4D
CPA.7.006

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTT TVHMDLTSRSED TAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGLTVVSS	198
vhCDR1	<u>GGTFGTYA</u>	199
vhCDR2	<u>ITPISATI</u>	200
vhCDR3	<u>ARGFEYSDGLLDD</u>	201
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTT TVHMDLTSRSED TAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	202
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGKVEIKR	203
vlCDR1	<u>QSLFYSDDGNTY</u>	204
vlCDR2	<u>RLS</u>	205
vlCDR3	<u>MQHMEFPLT</u>	206
Полноразмерная легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGKVEIKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	207

Фиг. 4E
CRA.7.008

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCVVSSGSISSTNWWTWVVRQPPGKLEWIGE <u>IYHSGST</u> SYNSSLKSRVTISEDKSKNQIS LRLSSVTAADTA <u>VYYCARVGPAAIYYWGQGLVTVSS</u>	208
vhCDR1	<u>SGSISSTNW</u>	209
vhCDR2	<u>IYHSGST</u>	210
vhCDR3	<u>ARVGPAAIYY</u>	211
Полноразмерный HC	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCVVSSGSISSTNWWTWVVRQPPGKLEWIGE <u>IYHSGST</u> SYNSSLKSRVTISEDKSKNQIS LRLSSVTAADTA <u>VYYCARVGPAAIYYWGQGLVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	212
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSN <u>NVGYEGA</u> AWLQHQGHAPKLLY <u>RNNNR</u> PSGISKRFSASRSRGNTASLTITG LQPEDEADYYCS <u>AWDSSLNAV</u> VFGGGTQLTVLG	213
vlCDR1	<u>SNNVGYEG</u>	214
vlCDR2	<u>RNN</u>	215
vlCDR3	<u>SAWDSSLNAV</u>	216
Полноразмерная легкая цепь	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSN <u>NVGYEGA</u> AWLQHQGHAPKLLY <u>RNNNR</u> PSGISKRFSASRSRGNTASLTITG LQPEDEADYYCS <u>AWDSSLNAV</u> VFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWVSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	217

Фиг. 4F
CPA.7.009

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVVSS	218
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	219
vhCDR2	<u>FDPEDGET</u>	220
vhCDR3	<u>ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV</u>	221
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNYHQKLSLSPGK	222
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	223
vlCDR1	<u>QSLLYRNGNNY</u>	224
vlCDR2	<u>LGS</u>	225
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	226
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	227

Фиг. 4G
CPA.7.010

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGT TTVSS	228
vhCDR1	<u>GFTFSSYA</u>	229
vhCDR2	<u>ISYDGSNK</u>	230
vhCDR3	<u>ASSPIGYSYGYWGGMDV</u>	231
Полноразм ерный HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	232
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANA GILISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLG	233
vlCDR1	<u>SGIDVRTNK</u>	234
vlCDR2	<u>FQSDSDK</u>	235
vlCDR3	<u>LIWHTSGWV</u>	236
Полноразм ерная легкая цепь	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANA GILISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	237

Фиг. 4H
CPA.7.011

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKLEWMGGFDPEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGPAAGVGYMDV WGKGTTVTSS	238
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	239
vhCDR2	<u>FDPEGET</u>	240
vhCDR3	<u>ATGPAAGVGYMDV</u>	241
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKLEWMGGFDPEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGPAAGVGYMDVWGKGTTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTTLVHQQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	242
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	243
vlCDR1	<u>QSLLYRNGYNY</u>	244
vlCDR2	<u>LGS</u>	245
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	246
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	247

Фиг. 41
CPA7.012

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGM DV WGQTTVTVSS	248
vhCDR1	<u>GFTFSSYA</u>	249
vhCDR2	<u>ISYDGSNK</u>	250
vhCDR3	<u>ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV</u>	251
Полноразмерный HC	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGM DV WGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	252
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCOASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQPEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKR	253
vlCDR1	<u>QDIRDY</u>	254
vlCDR2	<u>DAS</u>	255
vlCDR3	<u>QQFENLPIT</u>	256
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCOASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQPEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	257

Фиг. 4J
CRA.7.013

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYLT ELSMHWV RQAPGKGLEWMGGFD PE GETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSED TAVYYCATGGYSSGFN YYYYYMDV WGKGTTVTVSS	258
vhCDR1	<u>GYLTELS</u>	259
vhCDR2	<u>FDPEDGET</u>	260
vhCDR3	<u>ATGGYSSGFN</u> YYYYYMDV	261
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYLT ELSMHWV RQAPGKGLEWMGGFD PE GETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSED TAVYYCATGGYSSGFN YYYYYMDVWVGKTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	262
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSP SLP VPVTPGEPASISCRSSQ SLLYRNGN NYLDWYLQKPGQSP QLLIY LGSN RASGV PDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	263
vlCDR1	<u>QSLLYRNGNNY</u>	264
vlCDR2	<u>LGS</u>	265
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	266
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSP SLP VPVTPGEPASISCRSSQ SLLYRNGN NYLDWYLQKPGQSP QLLIY LGSN RASGV PDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPS VF IPPSDEQLKSGTASV V CLLN N FYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	267

Фиг. 4К
CPA.7.014

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTYYYYGMDVWGQGTITVSS	268
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	269
vhCDR2	<u>FDPEGET</u>	270
vhCDR3	<u>ATGVTYYYYGMDV</u>	271
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEGETIYAQKFQGRVTMTEDTSDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTYYYYGMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	272
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLLYSNGNFFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKEIKR	273
vlCDR1	<u>QSLLYSNGNFF</u>	274
vlCDR2	<u>LGS</u>	275
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	276
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLLYSNGNFFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKEIKRVAAPSVEFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	277

Фиг. 4L
CPA.7.015

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDFWWDGMDVWGQGT TVTVSS	278
vhCDR1	<u>GFTFSSYG</u>	279
vhCDR2	<u>IRYDGSNK</u>	280
vhCDR3	<u>ARDLDFWWDGMDV</u>	281
Полноразмерный HC	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLDFWWDGMDVWGQGT TVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHY TQKLSLSLSPGK	282
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPGTL SLSPG EKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS YRATGIPDRFSGSGSGTDFNLT I SRLEPEDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGKLEIKR	283
vlCDR1	<u>QSVSSMY</u>	284
vlCDR2	<u>GAS</u>	285
vlCDR3	<u>QQYVSSPMYT</u>	286
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPGTL SLSPG EKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS YRATGIPDRFSGSGSGTDFNLT I SRLEPEDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPR EAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	287

Фиг. 4М
СРА.7.017

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFN NY GISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIA ADEPTSTAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGLTVTVSS	288
vhCDR1	<u>GGTFNNY</u>	289
vhCDR2	<u>IIPLFGTT</u>	290
vhCDR3	<u>ARDRMAADGMAVFDY</u>	291
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFN NY GISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIA ADEPTSTAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	292
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYK ND ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLA VSLRSEDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLG	293
vlCDR1	<u>SSNIGRHF</u>	294
vlCDR2	<u>KND</u>	295
vlCDR3	<u>SSWDAALNGVV</u>	296
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYK ND ERPSGVPDRFSGSKSGTSASLA VSLRSEDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKS HR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	297

Фиг. 4N
CPA.7.018

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYC <u>ATEVPMV</u> RGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	298
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	299
vhCDR2	<u>FPEDGET</u>	300
vhCDR3	<u>ATEVPMV</u> RGARRYYYYMDV	301
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVPMV <u>RGARR</u> YYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	302
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSS <u>QTL</u> LYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIY <u>LGS</u> STRASGVPDRFSGGGSGTD FTLTISRVEAEDVGLYYC <u>MQGLQ</u> TPPTFGQGTRLEIKR	303
vlCDR1	<u>QTL</u> LYINENNY	304
vlCDR2	<u>LGS</u>	305
vlCDR3	<u>MQGLQ</u> TPPT	306
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLTYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTD FTLTISRVEAEDVGLYYC <u>MQGLQ</u> TPPTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	307

Фиг. 40
CRA.7.019

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGPGLVKSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWRQPPGKLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRTISEDTS KNQISLKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSS	308
vhCDR1	<u>GGISISNSNYY</u>	309
vhCDR2	<u>IYYSGST</u>	310
vhCDR3	<u>ARGAWELSLGDWFDPW</u>	311
Полноразмерный HC	QVQLQESGPGLVKSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWRQPPGKLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRTISEDTS KNQISLKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	312
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFVGGGTQLTVLG	313
vlCDR1	<u>SSNIGAGYD</u>	314
vlCDR2	<u>GNN</u>	315
vlCDR3	<u>QSYDSSLSVYVV</u>	316
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFVGGGTQLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWVSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	317

Фиг. 4Р
CPA.7.021

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGVVKKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRD NSKSTVFLQMNSLRPDDTALYYCAKGS NIYFYSGMDV WGQGT TVVSS	318
vhCDR1	<u>GFTFGTSS</u>	319
vhCDR2	<u>ISFDGTEI</u>	320
vhCDR3	<u>AKGSNIYFYSGMDV</u>	321
Полноразмерный HC	EVQLVESGGGVVKKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRD NSKSTVFLQMNSLRPDDTALYYCAKGS NIYFYSGMDV WGQGT TVVSS ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVM HEALHNHYTQK SLSLSPGK	322
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRAGQ SISGW LAWFQQKPGKAPNLLIYET STLES GVPSR FSGSGSGTEY TLTIS SLQPDDFATYYC QQYYSYPLT FGQGTKVEIKR	323
vlCDR1	<u>QSISGW</u>	324
vlCDR2	<u>ETS</u>	325
vlCDR3	<u>QQQYYSYPLT</u>	326
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRAGQ SISGW LAWFQQKPGKAPNLLIYET STLES GVPSR FSGSGSGTEY TLTIS SLQPDDFATYYC QQYYSYPLT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLL NNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKS FNREGC	327

Фиг. 4Q
CAP.7.022

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVT MTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPA AIGVYYYYYYMDVWGKGT TTVTVSS	328
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	329
vhCDR2	<u>FPEDGET</u>	330
vhCDR3	<u>ATGVPA AIGVYYYYYYMDV</u>	331
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVT MTEDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPA AIGVYYYYYYMDVWGKGT TTVTVSSASTKGPSVFP LAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDK KVEPKSCDKHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY T LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	332
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPA SISRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGG TKVEIKR	333
vlCDR1	<u>QSLLYSNGYNY</u>	334
vlCDR2	<u>LGS</u>	335
vlCDR3	<u>MQALQSPVT</u>	336
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPA SISRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	337

Фиг. 4R
CPA.7.023

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYMDVWGQGTTVTVSS	338
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	339
vhCDR2	<u>FDPEGET</u>	340
vhCDR3	<u>ATDSRDGPAARGGYYYMDV</u>	341
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEGETIYAQKFQGRVTMT EDTSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSLTFLHQQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSPGK	342
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	343
vlCDR1	<u>QSLLYINGYNY</u>	344
vlCDR2	<u>LGS</u>	345
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	346
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	347

Фиг. 4S
CPA.7.024

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYNPD AFDI WGQGTMTVTVSS	348
vhCDR1	<u>GGTFSSYA</u>	349
vhCDR2	<u>IIPIFGTA</u>	350
vhCDR3	<u>ARDAYYYDSSGYNPDAFDI</u>	351
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYNPD AFDI WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	352
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGRTKLEIKR	353
vlCDR1	<u>QSLLSNGYNY</u>	354
vlCDR2	<u>LGS</u>	355
vlCDR3	<u>MQGLQTPRT</u>	356
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGRTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	357

Фиг. 4Т

CPA.7.033

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGTTTVTVSS	358
vhCDR1	<u>GGTFSSSA</u>	359
vhCDR2	<u>IPIYGIT</u>	360
vhCDR3	<u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u>	361
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	362
Варибельный домен легкой цепи (vl)	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKAS <u>QDIDDD</u> VSWYQQKPGGAPIFLIQE <u>ASTLV</u> PGIPPRFSGSGFGTDFT LTIK N MESEDAAYYF <u>CLQHDNLPLT</u> FGGGTKVDIKR	363
vlCDR1	<u>QDIDDD</u>	364
vlCDR2	<u>EAS</u>	365
vlCDR3	<u>LQHDNLPLT</u>	366
Полноразмерная легкая цепь	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKAS <u>QDIDDD</u> VSWYQQKPGGAPIFLIQE <u>ASTLV</u> PGIPPRFSGSGFGTDFT LTIK N MESEDAAYYF <u>CLQHDNLPLT</u> FGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	367

25/347

Фиг. 4U

CPA.7.034

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE <u>GETIYAQKFQGRVT</u> MTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	368
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	369
vhCDR2	<u>FDPE<u>GET</u></u>	370
vhCDR3	<u>ATEDPGPVAGPYYYYGMDV</u>	371
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE <u>GETIYAQKFQGRVT</u> MTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPK SNTKVDKDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	372
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFL <u>GSTRASGV</u> PDRFSGSGSGT DFTLEISKVEAEDVGIYFCM <u>QALQTPPT</u> FGGGTKVEIKR	373
vlCDR1	<u>QSLLYINGYHY</u>	374
vlCDR2	<u>LGS</u>	375
vlCDR3	<u>MQALQTPPT</u>	376
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFL <u>GSTRASGV</u> PDRFSGSGSGT DFTLEISKVEAEDVGIYFCM <u>QALQTPPT</u> FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	377

Фиг. 4V

CPA.7.036

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSED TAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGT TV VSS	378
vhCDR1	<u>GGTFSSSA</u>	379
vhCDR2	<u>IPIYGIT</u>	380
vhCDR3	<u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u>	381
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSED TAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGT TV VSSASTKGPSVF LAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDK KKVEPK CDKHTHTCP CPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPV LSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	382
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGG TKVEIKR	383
vlCDR1	<u>QSLDSDDGNTY</u>	384
vlCDR2	<u>TLS</u>	385
vlCDR3	<u>MQRLQFPLT</u>	386
Полноразмерная легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGG TKVEIKR VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	387

27/347

Фиг. 4W

CPA.7.040

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEGETIYAQKFQ GRVTMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAGVYYYYYMDVWGKGTTVVSS	388
vhCDR1	<u>GYTLTELS</u>	389
vhCDR2	<u>FDPEGET</u>	390
vhCDR3	<u>ATGVPAAGVYYYYYMDV</u>	391
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEGETIYAQKFQ GRVTMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAGVYYYYYMDVWGKGTTVVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	392
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKR	393
vlCDR1	<u>QSLLYRNGYNY</u>	394
vlCDR2	<u>WGS</u>	395
vlCDR3	<u>MQAVQNPPT</u>	396
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	397

28/347

Фиг. 4X

CPA.7.046

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGT ² TVTVSS	398
vhCDR1	<u>GGTFSSSA</u>	399
vhCDR2	<u>IIPIYGIT</u>	400
vhCDR3	<u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u>	401
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGT ² TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKLSLSPGK	402
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKAS <u>QTMNNY</u> LAWYQQKPGQAPRLLIYD <u>ASTRAT</u> DTPPRFSGSGSGTEFT LTISVQSEDFALYYC <u>QQYGDWLPIT</u> FGQGTRLEIKR	403
vlCDR1	<u>QTMNNY</u>	404
vlCDR2	<u>DAS</u>	405
vlCDR3	<u>QQYGDWLPIT</u>	406
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKAS <u>QTMNNY</u> LAWYQQKPGQAPRLLIYD <u>ASTRAT</u> DTPPRFSGSGSGTEFT LTISVQSEDFALYYC <u>QQYGDWLPIT</u> FGQGTRLEIKRVAAPS ² VFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	407

Фиг. 4Y

CPA.7.047

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVT MTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYC ATAFPEATISYYYYMDV WGKTTVTVSS	408
vhCDR1	GYTLTELS	409
vhCDR2	FDPEDGET	410
vhCDR3	ATAFPEATISYYYYMDV	411
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVT MTEDTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYC ATAFPEATISYYYYMDV WGKTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	412
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVM TQSPLSLPVT PGEPASISCRSS QSLLYRNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIY WGS YRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQAVQNPPT FGQGTKVEIKR	413
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	414
vlCDR2	WGS	415
vlCDR3	MQAVQNPPT	416
Полноразмерная легкая цепь	DVVM TQSPLSLPVT PGEPASISCRSS QSLLYRNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIY WGS YRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQAVQNPPT FGQGTKVEIKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	417

Фиг. 4Z

CPA.7.049

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFWEWMGGIIPYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGTTVTVSS	418
vhCDR1	<u>GGTFSSSA</u>	419
vhCDR2	<u>IPIYGIT</u>	420
vhCDR3	<u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u>	421
Полноразмерный HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFWEWMGGIIPYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYC <u>ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	422
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGS GTDFTLEISRVEAEDVGIYYC <u>MQRKEFPLT</u> FGGGTKVEIKR	423
vlCDR1	<u>RSLLDSDDGNTH</u>	424
vlCDR2	<u>SLS</u>	425
vlCDR3	<u>MQRKEFPLT</u>	426
Полноразмерная легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGS GTDFTLEISRVEAEDVGIYYC <u>MQRKEFPLT</u> FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	427

Фиг. 4AA

CPA.7.050

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRV TITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC <u>ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV</u> WGQGT TV VSS	428
vhCDR1	<u>GGTFSSYA</u>	429
vhCDR2	<u>IIPIFGTA</u>	430
vhCDR3	<u>ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV</u>	431
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRV TITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC <u>ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV</u> WGQGT TV VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQT YICNVNHPKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	432
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSP LSLPVTP GPASISCRSSQ LLHSDG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIY <u>LGS</u> NRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKR	433
vlCDR1	<u>QSLHSDGYN</u>	434
vlCDR2	<u>LGS</u>	435
vlCDR3	<u>MQALHTPGVT</u>	436
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSP LSLPVTP GPASISCRSSQ LLHSDG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIY <u>LGS</u> NRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	437

32/347

Фиг. 5A
CPA.7.028

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QLQLQESGPGLVKPESETLSLTCTVTGGSSSSSYWAWIRQPPGKLEWIGGIYSGSTYYNVSLESRTISQDTS KNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDWPWGQGLTVTVSS	438
vhCDR1	GGSSSSSY	439
vhCDR2	IYSGST	440
vhCDR3	ARGAWELRLGDWFDP	441
Полноразмерный HC	QLQLQESGPGLVKPESETLSLTCTVTGGSSSSSYWAWIRQPPGKLEWIGGIYSGSTYYNVSLESRTISQDTS KNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDWPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK	442
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFVGGGTQLTVLGQPKAA	443
vlCDR1	SSNIGAGYD	444
vlCDR2	GYS	445
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	446
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFVGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWVSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	447

Фиг. 5B
CPA.7.030

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTIS RDNAQNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMTVTVSS	448
vhCDR1	RFTFEDYA	449
vhCDR2	ISWKSGGI	450
vhCDR3	VKDPTLVATDRAFNI	451
Полноразмерный HC	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTIS RDNAQNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	452
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRAAPS	453
vlCDR1	QSLLSHNGYNY	454
vlCDR2	LGS	455
vlCDR3	MQYLQTPDT	456
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	457

Фиг. 5C
CPA.7.041

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQEWGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTITVTVSS	458
vhCDR1	GGTFSSSA	459
vhCDR2	IIPIYGIT	460
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	461
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQEWGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	462
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCRASQNISSLHWYQQKPGQSPKLLINYSQSFSGVPSRFSGSGSDFTLT IDSLEPEDAATYFCHQSSSLPLTFGGGTKEIRRTVAAPS	463
vlCDR1	QNISS	464
vlCDR2	YAS	465
vlCDR3	HQSSSLPLT	466
Полноразмерная легкая цепь	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKGTS SLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLSVYVFGGGTQLTVLQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	467

Фиг. 5D
CPA.7.016

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCARDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	468
vhCDR1	GGTFSSSA	469
vhCDR2	IIPIYGIT	470
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	471
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITT DESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCARDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKEPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	472
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGDFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTREIKRTVAAPS	473
vlCDR1	QSVSSY	474
vlCDR2	DAS	475
vlCDR3	QQYDDWPQT	476
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGDFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTKSADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	477

Фиг. 5Е
СРА.7.020

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQWGGIPIYGITDYAQKFQGRV TITDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDTARRVRGVPYPPYAMDVWGGTTTVSS	478
vhCDR1	GGTFSSSA	479
vhCDR2	IPIYGIT	480
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYPPYAMDV	481
Полноразмерный HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQWGGIPIYGITDYAQKFQGRV TITDESTSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDTARRVRGVPYPPYAMDVWGGTTTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	482
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTD FTLTISRVEPEDFAVYYCQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPS	483
vlCDR1	QNVYGE	484
vlCDR2	DTF	485
vlCDR3	QRRDWPIT	486
Полноразмерная легкая цепь	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTD FTLTISRVEPEDFAVYYCQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	487

Фиг. 5F
CPA.7.038

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQEWGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCARDTARRVRGVPYNYNYAMDVWGQGTITVTVSS	488
vhCDR1	GGTFSSSA	489
vhCDR2	IIPIYGIT	490
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYNYNYAMDV	491
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQEWGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCARDTARRVRGVPYNYNYAMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	492
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVATYYCHQYDNLPPLTFGGGTKEIKRTVAAPS	493
vlCDR1	RDISDS	494
vlCDR2	DAS	495
vlCDR3	HQYDNLPPLT	496
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTVSSRFSGSGSGTDFTF TISSLQPEDVATYYCHQYDNLPPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	497

Фиг. 5G
CPA.7.044

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQFEWMGGIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCARDTARRVRGVPYPPYAMDVWGQGTITVTVSS	498
vhCDR1	GGTFSSSA	499
vhCDR2	IPIYGIT	500
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYPPYAMDV	501
Полноразмерный HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFQFEWMGGIPIYGITDYAQKFQGRVTIT TDESTSTAYMELSSLTSEDVAVYYCARDTARRVRGVPYPPYAMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	502
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCHQHTNWPLTFGGGKLEIKRTVAAPS	503
vlCDR1	ESVTF	504
vlCDR2	DAS	505
vlCDR3	HQHTNWPLT	506
Полноразмерная легкая цепь	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCHQHTNWPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	507

Фиг. 5H
CPA.7.045

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCKVSGYLTTELSMHWVVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRV TMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQTTVTVSS	508
vhCDR1	GYLTTELS	509
vhCDR2	FDPEDGET	510
vhCDR3	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	511
Полноразмерный HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCKVSGYLTTELSMHWVVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRV TMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYIC NVNHHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	512
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKEIKRTVAAPS	513
vlCDR1	QSLLYRNGHNF	514
vlCDR2	LGS	515
vlCDR3	MQALQTPPT	516
Полноразмерная легкая цепь	DVVMTQSPSLPVPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	517

Фиг. 6А

CDR

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.001	GGTFSSYA	518	IIPIFGTA	519	AREEVSSPYGMDV	520	TGAVTSGH Y	521	DTG	522	LLSYSGASW V	523
CPA.7.002	GGTFSSSA	524	IIPIYGIT	525	ARDDTARRVRGVPYYYY YAMDV	526	QGIGNY	527	SAS	528	QQLKDYPIT	529
CPA.7.003	GFSLSHFS	530	FDPEEGG T	531	ATGIWYSSGWVVDY	532	QSLDSSG YNY	533	LGS	534	MQALQTPI T	535
CPA.7.004	GYTLTELS	536	FDPEDGE T	537	ATVSRVRGVINYYYYMD V	538	QSLLYRNG NNY	539	LGS	540	MQALQTPP T	541
CPA.7.005	GGTFSSSA	542	IIPIYGIT	543	ARDDTARRVRGVPYYYY YAMDV	544	QSVDSS	545	DAS	546	QQYKDWPF T	547
CPA.7.006	GGTFGTYA	548	ITPISATI	549	ARGFEYSDGLLDD	550	QSLFYSDD GNTY	551	RLS	552	MQHMEFPL T	553
CPA.7.007	GGSISSSY Y	554	IYSGST	555	ARGAWELRLGDWFDP	556	SSNIGAGY D	557	GNN	558	QSYDSSLN VV	559
CPA.7.008	SGSISSTN W	560	IYHSGST	561	ARVGPAAIYY	562	SNNVGYEG	563	RNN	564	SAWDSSLN AVV	565
CPA.7.009	GYTLTELS	566	FDPEDGE T	567	ATAKPGIAGVAGQNY YMDV	568	QSLLYRNG NNY	569	LGS	570	MQALQTPP T	571

Фиг. 6В

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.010	GFTFSSYA	572	ISYDGSNK	573	ASSPIGYSYGYWGGMD V	574	SGIDVRTN K	575	FQSDS DK	576	LIWHTSGW V	577
CPA.7.011	GYTLTELS	578	FDPEDGE T	579	ATGPAAAGVGYYYYMD V	580	QSLLYRNG YNY	581	LGS	582	MQALQTPP T	583
CPA.7.012	GFTFSSYA	584	ISYDGSNK	585	ARDVMVYCSSTSCYFYG MDV	586	QDIRDY	587	DAS	588	QQFENLPIT	589
CPA.7.013	GYTLTELS	590	FDPEDGE T	591	ATGGYSSGFNYYYYYM DV	592	QSLLYRNG NNY	593	LGS	594	MQALQTPP T	595

Фиг. 6С

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.014	GYLTE LS	596	FDPEDGET	597	ATGVTTYYYGMDV	598	QSLLYSNGNN F	599	LGS	600	MQALQTPP T	601
CPA.7.015	GFTFSS YG	602	IRYDGSNK	603	ARLDFWWDGMDV	604	QSVSSMY	605	GAS	606	QQYVSSPM YT	607
CPA.7.016	GGTFSS SA	608	IPIYGIT	609	ARDDTARRVRGVPY YYAMDV	610	QSVSSY	611	DAS	612	QQYDDWP QT	613
CPA.7.017	GGTFN NYG	614	IPLFGTT	615	ARDRMAADGMAVFD Y	616	SSNIGRHF	617	KND	618	SSWDAALN GVV	619
CPA.7.018	GYLTE LS	620	FDPEDGET	621	ATEVPMVRGARRY MDV	622	QTLLYINENN Y	623	LGS	624	MQGLQTPP T	625
CPA.7.019	GGSISN SNYY	626	IYYSGST	627	ARGAWELSLGDWFD P	628	SSNIGAGYD	629	GNN	630	QSYDSSLV YVV	631
CPA.7.020	GGTFSS SA	632	IPIYGIT	633	ARDDTARRVRGVPY YYAMDV	634	QNVYGE	635	DTF	636	QRRDWPI T	637
CPA.7.021	GFTFGT SS	638	ISFDGTEI	639	AKGSGNIYFYSGM DV	640	QSIGSW	641	ETS	642	QQYYSYPLT	643
CPA.7.022	GYLTE LS	644	FDPEDGET	645	ATGVPAAGVYYYY MDV	646	QSLLYSNGYN Y	647	LGS	648	MQALQSPV T	649
CPA.7.023	GYLTE LS	650	FDPEDGET	651	ATDSRDGPAARGGY YMDV	652	QSLLYINGYN Y	653	LGS	654	MQALQTPP T	655
CPA.7.024	GGTFSS	656	IPIFGTA	657	ARDAYYDSSGYNPD	658	QSLLSNGYN	659	LGS	660	MQGLQTPR	661

Фиг. 6D

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
	YA				AFDI		Y				T	
CPA.7.025	GFSLTS GGMS	662	IDWNDDK	663	ARIRGMTWGFDS	664	QSVSSSY	665	GAS	666	QQYGTTPF A	667
CPA.7.026	GYTFTA YY	668	INPNSGGT	669	ARDGAFYYGSENYNA GWFDP	670	QSLLSGNGYN Y	671	LGS	672	MQALKSPL T	673
CPA.7.027	GYTFTN YY	674	INPSGGIT	675	ARAGLGYNWNYAPSG MDV	676	SSDVGGYNY	677	EVS	678	SSYAGSNNL V	679
CPA.7.028	GGSISS SSYY	680	IYYSGST	681	ARGAWELRLGDWFDP	682	SSNIGAGYD	683	GYS	684	QSYDSSLSV YVV	685

Фиг. 6Е

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.029	GFTFD DYA	68 6	ISWNSGS I	687	AKDVNRILVAGMVDY	688	QSLLSNGYN Y	689	LGS	690	MQGLQTPIT	691
CPA.7.030	RFTFE DYA	69 2	ISWKS GG I	693	VKDPTLVATDRAFNI	694	QSLLSNGYN Y	695	LGS	696	MQYLQTPDT	697
CPA.7.031	GGTFS SSA	69 8	IPIYGIT	699	ARDDTARRVGVPPYY YYAMDV	700	QSLLSDDGN IH	701	TLS	702	MQRKEFPLT	703
CPA.7.032	GFTFS SYG	70 4	ISYDGSN K	705	AKEDRLRFLEWLFYGM DV	706	HDIITY	707	DAS	708	QQYDNHPPE VT	709
CPA.7.033	GGTFS SSA	71 0	IPIYGIT	711	ARDDTARRVGVPPYY YYAMDV	712	QDIDDD	713	EAS	714	LQHDNLPLT	715
CPA.7.034	GYTLT ELS	71 6	FDPEDGE T	717	ATEDPGPVAGPYYYYG MDV	718	QSLLYINGYHY	719	LGS	720	MQALQTPPT	721
CPA.7.035	GYMF TNYP	72 2	INAGTG NT	723	AREGMFYGGLESYYKG GWFDV	724	QSLLSRNGYN Y	725	LAS	726	MQALQTPLT	727
CPA.7.036	GGTFS SSA	72 8	IPIYGIT	729	ARDDTARRVGVPPYY YYAMDV	730	QSLLSDDGN TY	731	TLS	732	MQRQLFPLT	733
CPA.7.037	TYTFT TYY	73 4	IYPSGGN T	735	VRDQNYYSAMDV	736	QDIRNY	737	DAS	738	QQFENLPIT	739
CPA.7.038	GGTFS SSA	74 0	IPIYGIT	741	ARDDTARRVGVPPYY YYAMDV	742	RDISDS	743	DAS	744	HQYDNLPLT	745

45/347

Фиг. 6F

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.039	GFNFR GYA	74 6	ISGSGGT T	747	AQSYAQIGYGGHIDH	748	SGIDVATYM	749	YKSDS DK	750	LIWHGSHYV	751
CPA.7.040	GTYLT ELS	75 2	FDPEGE T	753	ATGVPAAGVYYYYYMDV	754	QSLLYRNGYN Y	755	WGS	756	MQAVQNPP T	757
CPA.7.041	GGTFS SSA	75 8	IIPIYGIT	759	ARDDTARRVRGVPYYY YYAMDV	760	QNIDSS	761	YAS	762	HQSSSLPLT	763
CPA.7.042	GGTFS SSA	76 4	IIPIYGIT	765	ARDDTARRVRGVPYYY YYAMDV	766	QSVYNNY	767	DAS	768	QQYNSWPPY T	769
CPA.7.043	GGTFS SYA	77 0	IIPIFGTA	771	ARDAYYYDSSGYNPD AFDI	772	QSLLYSNGYN Y	773	LGS	774	MQARQTPYT	775

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.044	GGTFSSSA	776	IPIY GIT	777	ARDDTARRVRGVPYYYY YAMDV	778	ESVTTF	779	DAS	780	HQHTNWP LT	781
CPA.7.045	GYLTELST	782	FDPE DGE T	783	ATEVGYCSCGGSCYISYYY GMDV	784	QSLLYRNGHNF	785	LGS	786	MQALQTP PT	787
CPA.7.046	GGTFSSSA	788	IPIY GIT	789	ARDDTARRVRGVPYYYY YAMDV	790	QTMNNY	791	DAS	792	QQYGDWL PIT	793
CPA.7.047	GYLTELST	794	FDPE DGE T	795	ATAFPEATISYYYYMDV	796	QSLLYRNGYNY	797	WGS	798	MQAVQNP PT	799
CPA.7.049	GGTFSSSA	800	IPIY GIT	801	ARDDTARRVRGVPYYYY YAMDV	802	RSLLDSDDGNT H	803	SLS	804	MQRKEFPL T	805
CPA.7.050	GGTFSSYA	806	IPIF GTA	807	ARGPWYYDSSGYSSYAY YMDV	808	QSLHSDGYNY	809	LGS	810	MQALHTP GVT	811

Фиг. 7А

CHA.7.502

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	DVQLVESGGDLVQPGGSRKLSCTAS <u>GFTFSNFG</u> MHWVRQAPEKGLEWVAY <u>ISSGS</u> <u>STI</u> YYADTVKGRFTISRDNPENTLFLQMTSLRSEDTAMYYCTRLDYITNSYSMDHWG QGTSVTVSS	812
vhCDR1	GFTFSNFG	813
vhCDR2	ISSGSSTI	814
vhCDR3	TRLDYYTNSYSMDH	815
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPALMSASPGEKVTLTCSASSLPYIYWYQQKPGSSPKPWY <u>LTS</u> NLASGVP ARFSGSRSGTSYSLTISSVEAEDAATYYC <u>QQWSSNPFT</u> FGSGTKLEIK	816
vlCDR1	SSLPY	817
vlCDR2	LTS	818
vlCDR3	QQWSSNPFT	819

Фиг. 7B

СНА.7.503

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабель ный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGYINP <u>SNGYTECNQKFRDKATLSADKSSSTAYMQLNSLTSADSAVYYCALMISAWLPYWG</u> QGTLVTVSA	820
vhCDR1	GYTFTSNW	821
vhCDR2	INPSNGYT	822
vhCDR3	ALMISAWLPY	823
Вариабель ный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPASLAISLGQRATISCRASQSVSASSYSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLE SGVPARFSGSGSGTDFLNIHPVEEEDTATYYCLHTWEIPYTFGGGTKLEIK	824
vlCDR1	QSVSASSYSY	825
vlCDR2	YAS	826
vlCDR3	LHTWEIPYT	827

Фиг. 7С

СНА.7.506

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELTRPGASVNLSCASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPG DGDTRFNQKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCATYYRYDDYWGQGT TLTVSS	828
vhCDR1	GYTFTSYW	829
vhCDR2	IYPGDGDT	830
vhCDR3	ATYYRYDDY	831
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAGS VPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTKLEIK	832
vlCDR1	SSVSY	833
vlCDR2	DTS	834
vlCDR3	QQWSSNPYT	835

Фиг. 7D

СНА.7.508

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPDLVKPGASMKISCKASGYTFIDYNIHWVKQSQGKSLDWIGYIYPYNG <u>GTGYNQKFKNKATLTVDSSSTAYMEVRSITFEDSAVYFCAREADYYGNRGQFDYW</u> GQGLTVTVSA	836
vhCDR1	GYTFIDYN	837
vhCDR2	IYPYNGGT	838
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	839
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIFSNLAWYQQKQKGKSPQLLVYGEANLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDFGNYYCQHFWGTPYTFGGGTTLEIK	840
vlCDR1	ENIFSN	841
vlCDR2	GEA	842
vlCDR3	QHFWGTPYT	843

Фиг. 7E

СНА.7.510

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабель ный домен тяжелой цепи (vh)	QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSG <u>GFSLNTSGTG</u> VGWIRQPSGKGLEWLTHIWWN <u>DNK</u> FYNTFLKSRLTISKETSNNQVFLKIASVDTADAATYYC <u>ARMAYGNLWFVNWGQ</u> GTLVAVST	844
vhCDR1	GFSLNTSGTG	845
vhCDR2	IWWNDNK	846
vhCDR3	ARMAYGNLWFVN	847
Вариабель ный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPASLAVSLGQRASISCRASRSVTISGYSYMYWYQQKPGQPPRLLFY <u>LAS</u> NL ASGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAAIYYC <u>QHSRELPYT</u> FGGGTKLEIK	848
vlCDR1	RSVTISGYSY	849
vlCDR2	LAS	850
vlCDR3	QHSRELPYT	851

Фиг. 7F

СНА.7.512

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QIQLVQSGPELKKPRETVKISCKASGYTFTDYSMHVVKQAPGKGLKWMGWINTET <u>GEPTYADDFKGRFAFSLEASASSAYLQINILKDEDTATYFCARSRGGYYEDYYALDYW</u> GQGTSVTVSS	852
vhCDR1	GYTFTDYS	853
vhCDR2	INTETGEP	854
vhCDR3	ARSRGGYYEDYYALDY	855
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVSGESVTITCRASGNIHYYLAWYQQKQKSPQLLVYNAKNLAD GVPSRFGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYQC <u>QHFWISPPT</u> FGGGTKLEIK	856
vlCDR1	GNIHY	857
vlCDR2	NAK	858
vlCDR3	QHFWISPPT	859

Фиг. 7G

СНА.7.514

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTAS <u>GFNIKDTY</u> IDWVKQRPEQGLDWIGRIDPANG <u>NTKYDPKFQGKATITDTSSNTAYLQLSNLTSEDTAVYYCARYGSYPYFDYWGRGTTL</u> AVSS	860
vhCDR1	GFNIKDTY	861
vhCDR2	IDPANGNT	862
vhCDR3	ARYGSYPYFDY	863
Варибельный домен легкой цепи (vl)	SIVMTQTPKFLISAGDRVITITCKAS <u>QSVRND</u> VAWYQQKPGQSPKLLMY ^Y ASNRYT GVPDRFTGSGYGTDFITISTVQAEDLAVYFC <u>QQDYSSPPT</u> FGGGTKLEIK	864
vlCDR1	QSVRND	865
vlCDR2	YAS	866
vlCDR3	QQDYSSPPT	867

Фиг. 7H

CHA.7.516

Сущность последовательность

SEQ ID NO:

Вариабель
ный домен
тяжелой
цепи (vh)
QVQLQQSGPELVRPGVSVKISCKVSGYTFTDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISPYSG
NTNYNQNFK GKATMTVDKSSSTAYMALARLTSEDSAIYCAREGDLPMFAYWGQG
TLVTVSA

868

vhCDR1 GYTFTDYV

869

vhCDR2 ISPYSGNT

870

vhCDR3 AREGDLPMFAY

871

Вариабель
ный домен
легкой
цепи (vl)
QIVLTQSPTIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYIYWYQQNPGSSPRLLIYDTSILASGVPF
RFGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWTSYPLTFGSGTKLELK

872

vlCDR1 SSVSY

873

vlCDR2 DTS

874

vlCDR3 QQWTSYPLT

875

Фиг. 7I

CHA.7.518

Сущность последовательность

SEQ ID NO:

Варибельный домен тяжелой цепи (vh) EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVKQSHGKSLEWIGYIYPYIGGS
GYNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREDKTARNAMDYWGQG
TPVTVSS

876

vhCDR1 GYTFTDYN

877

vhCDR2 IYPYIGGS

878

vhCDR3 AREDKTARNAMDY

879

Варибельный домен легкой цепи (vl) DIQMTQSPASLSVSVGETVTIICRVSENIYSNLAWYQQKQKGKSPQLLVYEATNLAEG
VPSRFGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPYTFGGGKLEIK

880

vlCDR1 ENIYSN

881

vlCDR2 EAT

882

vlCDR3 QHFWGTPYT

883

Фиг. 7J

СНА.7.520_1

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVT <u>GYSITSDY</u> AWN WIRQFPGNKLEWMGYISYSG <u>STSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARHYRPPYAMDY</u> WGQG TSVTVSS	884
vhCDR1	GYSITSDYA	885
vhCDR2	ISYSGST	886
vhCDR3	ARHYRPPYAMDY	887
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVY <u>FAS</u> TRESGVPDRFIGSGSGTDFLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	888
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	889
vlCDR2	FAS	890
vlCDR3	QQHYSTPFT	891

Фиг. 7К

CHA.7.520_2

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKQSGPGLVQP <small>SQLSITCTVSGFSLTSFGVHWV</small> RQSPGKGLEWLGVIWSSGGT TVYDAAFISRLSISKDNSKSKVFFKMNSLQTN <small>DTAIYYCARKRGNFYVMDY</small> WGQGT SVTVSS	892
vhCDR1	GFSLSFG	893
vhCDR2	IWSSGGT	894
vhCDR3	ARKRGNFYVMDY	895
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQ <small>SLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVY</small> FASTRESGVPDRFIGSGSGTDFLT <small>ITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFT</small> FGSGTKLEIK	896
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	897
vlCDR2	FAS	898
vlCDR3	QQHYSTPFT	899

Фиг. 7L

CHA.7.522

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQPGSELVVRPGTSVKLSCKAS <u>GYTF</u> <u>TSYWVHWV</u> <u>RQRHGQGLEWIGNVYPG</u> <u>SGSTNYDEKFKSKGTLTVD</u> <u>TSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTRGVLR</u> <u>FPLDYWGQG</u> TTLTVSS	900
vhCDR1	GYTF <u>TSYW</u>	901
vhCDR2	VYPG <u>SGST</u>	902
vhCDR3	TRGVLR <u>FPLDY</u>	903
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQAAPSPVPTPGESVSI <u>SCRSSKLLHSNGNTY</u> <u>LYWFLQ</u> <u>RPQGSPHLLIYRMS</u> NLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC <u>MQHLEYPLT</u> <u>FGAGTKLELK</u>	904
vlCDR1	K <u>LLHSNGNTY</u>	905
vlCDR2	R <u>MS</u>	906
vlCDR3	MQH <u>LEYPLT</u>	907

Фиг. 7M

CHA.7.524

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабель ный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGSGYKFPDYVMHWVKQSHAKSLEWIGI <u>ISYSG</u> NTNYNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAREGLPMFAYWGQG TLVTVSA	908
vhCDR1	GKFPDYV	909
vhCDR2	ISYSGNT	910
vhCDR3	AREGLPMFAY	911
Вариабель ный домен легкой цепи (vl)	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTCNASSSVSYMYWYQQKPISSPRLIYDTSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYC <u>QQWSSYPLT</u> FGAGTKVEVK	912
vlCDR1	SSVSY	913
vlCDR2	DTS	914
vlCDR3	QQWSSYPLT	915

Фиг. 7N

CHA.7.526

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSG <u>FSLTAYN</u> NINWVRQPPGKGLEWLGMIWGDG NTDYNSPLKSRITISKDNSKQVFLKMDSLQTDDTARYYCARDLKVRRDSPYTMDY WGQGTSVTVSS	916
vhCDR1	GFSLTAYN	917
vhCDR2	IWGDGNT	918
vhCDR3	ARDLKVRRDSPYTMDY	919
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIY WASNRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK	920
vlCDR1	QSVLYSSNQKNY	921
vlCDR2	WAS	922
vlCDR3	HQYLSSYT	923

Фиг. 70

СНА.7.527

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVT <u>GYSLTSDYA</u> WNWIRQFPGNKLEWMGYITYSG <u>GITYNPSLKS</u> RISITRDTSKNQFFLQLTSVTTEDTATYYC <u>ARRGSGTTV</u> VDWYFDV WGAGTTTVSS	924
vhCDR1	GYSLTSDYA	925
vhCDR2	ITYSGGT	926
vhCDR3	ARRGSGTTVVDWYFDV	927
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIVMSQSPSSLA ^V SVGEKVTMSCKSSQSLLYSFNQKY ^L LAWYQQKPGQSPKLLI ^W <u>ASTRESGVPDR</u> FTGSGSGTDFPTISSVTAEDLAVYYC <u>QQFYTPYT</u> FGGGTKLEMK	928
vlCDR1	QSLLYSFNQKY	929
vlCDR2	WAS	930
vlCDR3	QQFYTPYT	931

Фиг. 7P

CHA.7.528

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQVQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTKSNMHWVKQSHGKSLEWIGYIYPYNG <u>GTGYNQNFKSKATLTVDISSSTAYMELRSLTLEDSAVYLCAREADYYGNRGQFDYW</u> GQGTLVTVSA	932
vhCDR1	GYTFTKSN	933
vhCDR2	IYPYNGGT	934
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	935
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNIFSNLAWYHQKQGKSPHLLVYGATNLAD GVPSRFSGSGGTQYSLKINSLQSEDFGDYYCQHFWGTPYTFGGGKLEIK	936
vlCDR1	DNIFSN	937
vlCDR2	GAT	938
vlCDR3	QHFWGTPYT	939

Фиг. 7Q

СНА.7.530

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKASGYAFTNHLIEWIKQRPGQGLEWIGVINPGSDSTDYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSLYYNSWFVYWGQ GTLVTVSA	940
vhCDR1	GYAFTNHL	941
vhCDR2	INPGSDST	942
vhCDR3	ARSLYYNSWFVY	943
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKRGKSPQLLVYNAKTLVEGVPSRFGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYQCQHHYGTPYTFGGGTKLEIK	944
vlCDR1	ENIYSY	945
vlCDR2	NAK	946
vlCDR3	QHHYGTPYT	947

Фиг. 7R

CHA.7.534

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTASG <u>FSIRDTY</u> IHWVKQRPEQGLDWIGKIDPANG <u>KSEYDPKFQGRATMTTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRYGYYPYFDV</u> WGAGTT VTVFS	948
vhCDR1	GFSIRDTY	949
vhCDR2	IDPANGKS	950
vhCDR3	TRYGYYPYFDV	951
Варибельный домен легкой цепи (vl)	SIVMTQTPKFLVLSAGDRVAITCKASQSVRHDVWVYQQKPGQSPKLLIYYASSRYTG VPDRFTGSGYGTDFFTISTVQAEDLALYFCL <u>LQDFSSPWT</u> FGGGTKLEIK	952
vlCDR1	QSVRHD	953
vlCDR2	YAS	954
vlCDR3	LQDFSSPWT	955

Фиг. 7S

СНА.7.535

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTKNTMHWVRQSHGKSLEWIGGINPNSG <u>G</u> ASFNQKFMGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC <u>ARDGYDGDWFFDVWG</u> AGTTVTVSS	956
vhCDR1	GYTFTKNT	957
vhCDR2	INPNSGGA	958
vhCDR3	ARDGYDGDWFFDV	959
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMNQSPFSLASLGDTVITICHASQNIYVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASDLHTG VPSRFSGSGSGTDFLNISLQPEDIATYYC <u>QQGQSYPR</u> TFGGGTKLEIK	960
vlCDR1	QNIYVW	961
vlCDR2	KAS	962
vlCDR3	QQGQSYPR	963

Фиг. 7Т

CHA.7.537

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSG <u>FLIGHGV</u> NWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGN IDYNSALKSRLSISKDNSKQVFLKMNSLQDDTARYFC <u>AVNSAMDY</u> WGQGTAVT VSS	964
vhCDR1	GFLIGHG	965
vhCDR2	IWGDGNT	966
vhCDR3	AVNSAMDY	967
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLNCTA <u>ENVASFV</u> SWYQQKPEQSPKLLIYGTSNRYT GVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLGDYHCG <u>QSYNYPFT</u> FGSGTKLEIE	968
vlCDR1	ENVASF	969
vlCDR2	GTS	970
vlCDR3	GQSYNYPFT	971

Фиг. 7U

CHA.7.538_1

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELVRPGASVKVSKCTSGYAFTNYLIEWVKQRPQGLEWIGVINPGSG GIYYNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSETHDTWFAYWGQG TLVTVSA	972
vhCDR1	GYAFTNYL	973
vhCDR2	INPGSGGI	974
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	975
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTG VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNPYTFGGGKLEIKR	976
vlCDR1	QSVRIA	977
vlCDR2	LAS	978
vlCDR3	LQHWNPYTF	979

Фиг. 7V

CHA.7.538_2

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабель ный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPG <u>GGYTNYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCASPYYGSSYGFAFWG</u> QGTLVTVSA	980
vhCDR1	GYTFTNYW	981
vhCDR2	IYPGGGYT	982
vhCDR3	ASPYYGSSYGFAF	983
Вариабель ный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTG VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGKLEIKR	984
vlCDR1	QSVRIA	985
vlCDR2	LAS	986
vlCDR3	LQHWNYPYT	987

Фиг. 7W

CHA.7.543

Сущность последовательность

SEQ ID NO:

Вариабель
ный домен
тяжелой
цепи (vh)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLSGYGIKWVRQPPGKLEWLGTIWGDGS
IDYNSALKSRLSISKDNSKQVFLKMTSLQTDDTARYYCASDSLGITFGYWGQGLV
TVSA

988

vhCDR1

GFSLSGYG

989

vhCDR2

IWGDGST

990

vhCDR3

ASDSLGITFGY

991

Вариабель
ный домен
легкой
цепи (vl)

DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELK

992

vlCDR1

QDISNY

993

vlCDR2

YTS

994

vlCDR3

QQGNTLPLT

995

70/347

Фиг. 7X

CHA.7.544

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLKESG PGLVAPSQSL SITCTVSG <u>FSLTSYA</u> ITWVRQPPGKGLEWLGVIWPGGGT NYNSALKSRLSISKDNSKSHLFLKMNSLQDDTARYYC <u>VRSYDGYLDWYFDV</u> WGTG TTVTVSS	996
vhCDR1	G <u>FSLTSYA</u>	997
vhCDR2	I <u>WPGGGT</u>	998
vhCDR3	V <u>RSYDGYLDWYFDV</u>	999
Варибельный домен легкой цепи (vl)	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSCKASE <u>ENVGTY</u> VSWYQQKPDQSPKLLIY <u>GAS</u> NRYT GVPDRFTGSGSATDFTLISSVQAEDLSDYHCG <u>QSYSYPY</u> TFGGGTKLEII	1000
vlCDR1	ENV <u>GTY</u>	1001
vlCDR2	G <u>AS</u>	1002
vlCDR3	G <u>QSYSYPY</u> T	1003

Фиг. 7Y

CHA.7.545

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабель ный домен тяжелой цепи (vh)	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYS <u>GVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDV</u> WGTGTTVTVSS	1004
vhCDR1	GYFTTYG	1005
vhCDR2	INTYSGVS	1006
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1007
Вариабель ный домен легкой цепи (vl)	DIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIY <u>GTSNLA</u> SGVPARFSGSGSGTSYSLTSSVEAEDAATYYC <u>QQYRSDPYT</u> FGSGTKLEIK	1008
vlCDR1	SSVSSWY	1009
vlCDR2	GTS	1010
vlCDR3	QQYRSDPYT	1011

Фиг. 7Z

CHA.7.546

Сущность последовательность

SEQ ID NO:

Вариабель
ный домен
тяжелой
цепи (vh)

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWINTYS
GVSTYADDFEGRFAFSLETSVSTAYLQINNLKNETATYFCARLGRGSTTGAGYLDV
WGTGTTVTVSS

1012

vhCDR1

GYTFTTYG

1013

vhCDR2

INTYSGVS

1014

vhCDR3

ARLGRGSTTGAGYLDV

1015

Вариабель
ный домен
легкой
цепи (vl)

DIVLTQSPAIMASASPGEKVSMTCSASSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLA
SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYQCQYHSDPYTFGSGTKLEIK

1016

vlCDR1

SSVSSWY

1017

vlCDR2

GTS

1018

vlCDR3

QQYHSDPYT

1019

73/347

Фиг. 7AA

CHA.7.547

Сущность последовательность

SEQ ID NO:

Вариабель
ный домен
тяжелой
цепи (vh)

QIQLVQSGPDLKPKGETVKISCKASGYFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYS
GVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDV
WGTGTTVTVSS

1020

vhCDR1

GYFTTYG

1021

vhCDR2

INTYSGVS

1022

vhCDR3

ARLGMGSTTGAGYFDV

1023

Вариабель
ный домен
легкой
цепи (vl)

ENVLTQSPAIMSASLGEKVTLSCRASSSVNYMYWYQQKSDASPKLWIYYTSNLAPG
VPA^RFSGSGSGNSYSLSLTISSVEGEDAATY^CQQFTSSPWTFGGGKLEIK

1024

vlCDR1

SSVNY

1025

vlCDR2

YTS

1026

vlCDR3

QQFTSSPWT

1027

Фиг. 7AB

CHA.7.548

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	<u>EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYSMNWVKQSHGKSLEWIGDITPNNG</u> <u>SPNYNQKFKDKATLTVDKSSSTVYMELRSLTSEDSAVYYCASLFFDYWGHGTTLVSS</u>	1028
vhCDR1	GYTFTDYS	1029
vhCDR2	ITPNNGSP	1030
vhCDR3	ASLFFDY	1031
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	<u>DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQQKPGQPPLLIYG</u> <u>ASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSVQAEDLAVYYCQNDHTYPYTFGGGTKLEIK</u>	1032
vlCDR1	QSLNLSGNQKNY	1033
vlCDR2	GAS	1034
vlCDR3	QNDHTYPYT	1035

Фиг. 7AC

СНА.7.549

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGFTTTHWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPS <u>NGGSNYNEKFKTKATLTVDRSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARRVNWDGYFDYW</u> GQGTTLTVSS	1036
vhCDR1	GFTTTHW	1037
vhCDR2	IYPSNGGS	1038
vhCDR3	ARRVNWDGYFDY	1039
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRY SGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYFC <u>QQYNSYPLT</u> FGGGTKLEIK	1040
vlCDR1	QNVGTN	1041
vlCDR2	SAS	1042
vlCDR3	QQYNSYPLT	1043

Фиг. 7AD

CHA.7.550

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабель ный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYW/IHWVKQRPQGLEWIGNINPSN <u>GGTNYNEKFKSKAALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGLPYFFDYWGQG</u> TTLTVSS	1044
vhCDR1	GYTFTSYW	1045
vhCDR2	INPSNGGT	1046
vhCDR3	ARRGLPYFFDY	1047
Вариабель ный домен легкой цепи (vl)	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKGSQNVGYNVAWYQQKPGQSPKALVYSASDR HSGVPDRFAGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFC <u>QQYNSYPLTFGAGTKLELK</u>	1048
vlCDR1	QNVGYN	1049
vlCDR2	SAS	1050
vlCDR3	QQYNSYPLT	1051

Фиг. 7AE

CHA.7.518.4

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYI <u>GGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY</u> WGQGTLLTVSS	1052
vhCDR1	GYTFTDYN	1053
vhCDR2	IYPYIGGS	1054
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1055
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQKPGKAPKLLIYEATNLAEG VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHF WG TPYTFGQGTKLEIK	1056
vlCDR1	ENIYDV	1057
vlCDR2	EAT	1058
vlCDR3	QHF WG TPYT	1059

Фиг. 8А

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.001	GGTFSSYA	1060	IIIFGTA	1061	AREEVSSPYGMDV	1062	TGAVTSGHY	1063	DTG	1064	LLSYSGASWV	1065
CPA.7.002	GGTFSSSA	1066	IIPIYGIT	1067	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1068	QGIGNY	1069	SAS	1070	QQLKDYFIT	1071
CPA.7.003	GFSLSHFS	1072	FDPEEGGT	1073	ATGIWYSSGWVPVDY	1074	QSLLDSSGYNY	1075	LGS	1076	MQALQTPIT	1077
CPA.7.004	GYLTELIS	1078	FDPEDGET	1079	ATVSRVRGVINYYYYMDV	1080	QSLLYRNGNNY	1081	LGS	1082	MQALQTPPT	1083
CPA.7.005	GGTFSSSA	1084	IIPIYGIT	1085	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1086	QSVDS	1087	DAS	1088	QYKDWPFIT	1089
CPA.7.006	GGTFGYA	1090	ITPISATI	1091	ARGFEYSDGLDD	1092	QSLFYSDDGNTY	1093	RLS	1094	MQHMEFPLT	1095
CPA.7.007	GGSSSSSY	1096	IYSGST	1097	ARGAWELRLGDWFD	1098	SSNIGAGYD	1099	GNN	1100	QSYDSSLIYV	1101
CPA.7.008	SGSISSTNW	1102	IYHSGST	1103	ARVGPAAIYY	1104	SNNVGYEG	1105	RNN	1106	SAWDSSLNAV	1107
CPA.7.009	GYLTELIS	1108	FDPEDGET	1109	ATAKPGIAGVAGQNYYYYYMDV	1110	QSLLYRNGNNY	1111	LGS	1112	MQALQTPPT	1113
CPA.7.010	GTFSSYA	1114	ISYDGSNK	1115	ASSPIGYSYGYWGM	1116	SGIDVRTNK	1117	FQSDSDK	1118	LIWHTSGW	1119
CPA.7.011	GYLTELIS	1120	FDPEDGET	1121	ATGPAAGVGYYYYYMDV	1122	QSLLYRNGYNY	1123	LGS	1124	MQALQTPPT	1125
CPA.7.012	GTFSSYA	1126	ISYDGSNK	1127	ARDVMVYCSSTSCYFYGM	1128	QDIRDY	1129	DAS	1130	QFENLPIT	1131
CPA.7.013	GYLTELIS	1132	FDPEDGET	1133	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	1134	QSLLYRNGNNY	1135	LGS	1136	MQALQTPPT	1137
CPA.7.014	GYLTELIS	1138	FDPEDGET	1139	ATGVTYYYYYGM	1140	QSLLYSNGN	1141	LGS	1142	MQALQTPPT	1143
CPA.7.015	GTFSSYG	1144	IRYDGSNK	1145	ARDLDFWWDGM	1146	QSVSSMY	1147	GAS	1148	QYVSSPMY	1149

79/347

Фиг. 8В

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.016	GGTFSSSA	1150	IPIYGIT	1151	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1152	QSVSSY	1153	DAS	1154	QQYDDWPQT	1155
CPA.7.017	GGTFNNYG	1156	IPLFGTT	1157	ARDRMAADGMAVFDY	1158	SSNIGRHF	1159	KND	1160	SSWDAALNGVV	1161
CPA.7.018	GYTLTELS	1162	FPEDGET	1163	ATEVPMVRGARRYYYMDV	1164	QTLLYINENNY	1165	LGS	1166	MQGLQTPPT	1167
CPA.7.019	GGISISNYY	1168	IYYSGST	1169	ARGAWELSLGDWFDP	1170	SSNIGAGYD	1171	GNN	1172	QSYDSSLVYVW	1173
CPA.7.020	GGTFSSSA	1174	IPIYGIT	1175	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1176	QNVYGE	1177	DTF	1178	QRRRDWPIT	1179
CPA.7.021	GFTFGTSS	1180	ISFDGTEI	1181	AKGSGNIYFYSGMDV	1182	QSIGSW	1183	ETS	1184	QQYYSYPLT	1185
CPA.7.022	GYTLTELS	1186	FPEDGET	1187	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1188	QSLLYSNGYNY	1189	LGS	1190	MQALQSPVT	1191
CPA.7.023	GYTLTELS	1192	FPEDGET	1193	ATDSRDGPAARGGYYYMDV	1194	QSLLYINGYNY	1195	LGS	1196	MQALQTPPT	1197
CPA.7.024	GGTFSSYA	1198	IPIFGTA	1199	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	1200	QSLHLSNGYNY	1201	LGS	1202	MQGLQTPRT	1203
CPA.7.025	GFSLTSGGMS	1204	IDWNDDK	1205	ARIRGMTWGFDS	1206	QSVSSSY	1207	GAS	1208	QQYGTTPFA	1209
CPA.7.026	GYTFTAYY	1210	INPNSGGT	1211	ARDGAFYYGSENYNAGWFDP	1212	QSLLSGNGYNY	1213	LGS	1214	MQALKSPLT	1215
CPA.7.027	GYTFTNYY	1216	INPSGGIT	1217	ARAGLGYNWNYPSPGMDV	1218	SSDVGGYNY	1219	EVS	1220	SSYAGSNNLV	1221
CPA.7.028	GGSISSSSYY	1222	IYYSGST	1223	ARGAWELRLGDWFDP	1224	SSNIGAGYD	1225	GYS	1226	QSYDSSLVYVW	1227
CPA.7.029	GFTFDDYA	1228	ISWNSGSI	1229	AKDVNRILVAGMVDY	1230	QSLHLSNGYNY	1231	LGS	1232	MQGLQTPIT	1233
CPA.7.030	RFTFEDYA	1234	ISWKSGGI	1235	VKDPTLVATDRAFNI	1236	QSLHLSNGYNY	1237	LGS	1238	MQYLQTPDT	1239

Фиг. 8С

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.031	GGTFSSSA	1240	IPIYGIT	1241	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1242	QSLDSDGNIH	1243	TLS	1244	MQRKEFPLT	1245
CPA.7.032	GFTFSSYG	1246	ISYDGSNK	1247	AKEDRLRFLEWLFYGM DV	1248	HDIYTY	1249	DAS	1250	QQYDNHPPEVT	1251
CPA.7.033	GGTFSSSA	1252	IPIYGIT	1253	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1254	QDIDDD	1255	EAS	1256	LQHDNLPLT	1257
CPA.7.034	GYTLTELS	1258	FDPEDGET	1259	ATEDPGPVAGPYYYGMDV	1260	QSLLYINGYHY	1261	LGS	1262	MQALQTPPT	1263
CPA.7.035	GYMFTNYP	1264	INAGTGNT	1265	AREGMFYYGLESYKGGWFDP	1266	QSLHRNGYNY	1267	LAS	1268	MQALQTPLT	1269
CPA.7.036	GGTFSSSA	1270	IPIYGIT	1271	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1272	QSLDSDGNTY	1273	TLS	1274	MQRLOFPLT	1275
CPA.7.037	TYTFTTY	1276	IYPSGGNT	1277	VRDQNYYSAMDV	1278	QDIRNY	1279	DAS	1280	QQFENLPIT	1281
CPA.7.038	GGTFSSSA	1282	IPIYGIT	1283	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1284	RDISDS	1285	DAS	1286	HQYDNLPLT	1287
CPA.7.039	GFNFRGYA	1288	ISGSGGTT	1289	AQSYAQIGYGGHIDH	1290	SGIDVATYM	1291	YKSDSDK	1292	LIWHGSHYV	1293
CPA.7.040	GYTLTELS	1294	FDPEDGET	1295	ATGVPAAGVYYYYYMDV	1296	QSLLYRNGYNY	1297	WGS	1298	MQAVQNPPT	1299
CPA.7.041	GGTFSSSA	1300	IPIYGIT	1301	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1302	QNIDSS	1303	YAS	1304	HQSSSLPLT	1305
CPA.7.042	GGTFSSSA	1306	IPIYGIT	1307	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1308	QSVYNNY	1309	DAS	1310	QQYNSWPPYT	1311
CPA.7.043	GGTFSSYA	1312	IPIFGTA	1313	ARDAYYYDSSGYNPDAFDI	1314	QSLLYSNGYNY	1315	LGS	1316	MQARQTPYT	1317
CPA.7.044	GGTFSSSA	1318	IPIYGIT	1319	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1320	ESVTF	1321	DAS	1322	HQHTNWPLT	1323
CPA.7.045	GYTLTELS	1324	FDPEDGET	1325	ATEVGYCSGGSCISYYYGMDV	1326	QSLLYRNGHNF	1327	LGS	1328	MQALQTPPT	1329
CPA.7.046	GGTFSSSA	1330	IPIYGIT	1331	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1332	QTMNNY	1333	DAS	1334	QQYGDWLPIT	1335

Фиг. 8D

Обозначение	Hcdr1	SEQ ID NO:	Hcdr2	SEQ ID NO:	Hcdr3	SEQ ID NO:	Lcdr1	SEQ ID NO:	Lcdr2	SEQ ID NO:	Lcdr3	SEQ ID NO:
CPA.7.047	GYLTEL	1336	FDPEGET	1337	ATAFPEATISYYYYMDV	1338	QSLLYRNGYNY	1339	WGS	1340	MQAVQNPPT	1341
CPA.7.049	GGTFSSSA	1342	IPIYGIT	1343	ARDDTARRVRGVPYYYYAMDV	1344	RSLDSDDGNT	1345	SLS	1346	MQRKEFPLT	1347
CPA.7.050	GGTFSSYA	1348	IPIFGTA	1349	ARGPWYDSSGYSSYAYYMDV	1350	QSLHSDGYNY	1351	LGS	1352	MQALHTPGVT	1353

Фиг. 9А-9С

IgG1 (SEQ ID NO: 1354):

ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	YICNVNHKPS	NTKVDKKVEP	KSCDKTHTCP	PCPAPELLGG	120
PSVFLFPPKP	KDTLMISRTP	EVTCVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN	180
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ	VYTLPPSRDE	240
LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPV	LDSGGSFFLY	SKLTVDKSRW	300
QQGNVFCSSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK				330

IgG2 (SEQ ID NO: 1355):

ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	60
GLYSLSSVVT	VPSSNFGTQT	YTCNVNDHKPS	NTKVDKTVER	KCCVECPPCP	APPVAGPSVF	120
LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVQFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQFNSTFR	180
VVSVLTVVHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKGLPAP	IEKTIKTKG	QPREPQVYTL	PPSREEMTKN	240
QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPMLDSD	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	300
VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK				326

IgG3 (SEQ ID NO: 1356):

ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSG	GTAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	YTCNVNHKPS	NTKVDKRVEL	KTPLGDTTHT	CPRCPEPKSC	120
DTPPPCPRCP	EPKSCDTPPP	CPRCPEPKSC	DTPPPCPRCP	APPELLGGPSV	FLFPPKPKDT	180
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVQFKWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTF	RVVSVLTVLH	240
QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKTK	GQPREPQVYT	LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	300
GFYPSDIAVE	WESSGQPENN	YNTTPMLDS	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NIFSCSVMHE	360
ALHNRFTQKS	LSLSPGK					377

IgG4 (SEQ ID NO: 1357):

ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	60
GLYSLSSVVT	VPSSSLGTGT	YTCNVNDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPSCP	APEFLGGPSV	120
FLFPPKPKDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSEQED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	180
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSQEEMTK	240
NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	300
NVFSCSVMHE	ALHNRFTQKS	LSLSLGGK				327

Фиг. 10

Фрагмент А ECD PVRIG TTLAVLHPERGIRQWAPARQA (SEQ ID NO: 1358)

Фрагмент В ECD PVRIG TTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE (SEQ ID NO: 1359)

Фрагмент С ECD PVRIG ARQARWETQSSISLILE (SEQ ID NO: 1360)

Фрагмент D ECD PVRIG TFCCKFASFPEGSWEA (SEQ ID NO: 1361)

Фрагмент E ECD PVRIG TFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSS (SEQ ID NO: 1362)

Фрагмент F ECD PVRIG EATELSSFTIRCGFL (SEQ ID NO: 1363)

Фрагмент G ECD PVRIG EVWVQVRMEATELSSFTIRCGF (SEQ ID NO: 1364)

Фрагмент H ECD PVRIG FTIRCGFLGSGSISLIVTS (SEQ ID NO: 1365)

Фрагмент I ECD PVRIG SISLIVTSWGGPNGAGGTTLAVLH (SEQ ID NO: 1366)

Фрагмент J ECD PVRIG SISLILEGSGASSPCANTTFCCKFAS (SEQ ID NO: 1367)

Фиг. 11В

Гуманизированные последовательности VL антитела СНА.7.518

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-39*01

IGKV1-39*01

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPP
(SEQ ID NO: 1376)

Соединяющая область IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1377)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	
AbM	10	20	30	40	50	60	70	80	
	b b b	p p	p b b	b b	bi bi i	ii ibbi	i b b	b b b b	ib

bib

518 DIQMTQSPASLSVSVGETVTIIC **RVSENIYSNLA** WYQQKQGKSPQLLVY **EATNLAE**
 GVPSRFGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC

* * * * * * * * * * * * * * *

**

IGKV1-39 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
 h518L1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITC **RVSENIYSNLA** WYQQKPGKAPKLLIY **EATNLAE**
 h518L2 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITC **RVSENIYSNLA** WYQQKPGKAPKLLIY **EATNLAE**
 h518L3 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITC **RVSENIYSNLA** WYQQKPGKAPKLLVY **EATNLAE**
 GVPSRFGSGSGTDYTLTISLQPEDFGTYTC

V # # S #

посл.	90	100
AbM	90	100
	ibi iib i	b b b

518 **QHFWGTPYT** FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1378)
*

IGKV1-39 QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1379)
 h518L1 **QHFWGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1380)
 h518L2 **QHFWGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1381)
 h518L3 **QHFWGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1382)

@

замены деамидирования: Q/S/A/D

@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 11С

Гуманизированные последовательности VH антитела СНА.7.524

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01

IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDТАVYYCAR (SEQ ID NO: 1383)

Соединяющая область IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1384)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	90
AbM	10	20	30	40	50 a	60	70	80 abc	90
	b b b	p	p b b b	b b	b b i i	i i b b b	i b	b b b x	b b b b

bibibb

524 QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGS **GYKFPDYVMH** WVKQSHAKSLEWIG **IISIYSGNTN**
YNQKFQGRATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAR

* *

1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYTFTSYMH VWRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDТАVYYCAR

h524H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYKFPDYVMH** WVRQAPGQGLEWMG **IISIYSGNTN**
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDТАVYYCAR

h524H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYKFPDYVMH** WVRQAPGQGLEWIG **IISIYSGNTN**
YAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMESSLRSEDТАVYYCAR

h524H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS **GYKFPDYVMH** WVRQAPGQGLEWIG **IISIYSGNTN**
YAQKFQGRATMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h524H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS **GYKFPDYVMH** WVRQAPGQGLEWIG **IISIYSGNTN**
YAQKFQGRATMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAR

V # # N I

посл. 100 110

AbM 110

i b b b

524 **EGDLEMFAY** WGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 1385)
* (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1386)

h524H1 **EGDLEMFAY** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1387)

h524H2 **EGDLEMFAY** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1388)

h524H3 **EGDLEMFAY** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1389)

h524H4 **EGDLEMFAY** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1390)

@

замены деамидирования: Q/S/A

@ замены окисления метионина: L/F/A

Фиг. 11D

гуманизированные последовательности VL антитела СНА.7.524

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGKV3-11*01
 IGKV3-11*01

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPP (SEQ ID NO: 1391)

Соединяющая область IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1392)

seq	10	20	30	40	50	60	70	80
AbM	10	20	30	40	50	60	70	80
	b b b p p	b b b b b	b i b i i	i i i b b i	i	b b	b b b b	i b b i b
524	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	NASSSVS-YMY	WYQQKPISSPRLLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGSGT	SYSLTIGRMEAE	DAATYYC	
	*	** *	***		*	*	*** ** *	**
IGKV3-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSVSSYLA	WYQQKPGQAPRLLIY	DASNRAT	GIPARFSGSGSGTD	FTLTISSELEPED	FAVYYC	
h524L1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	NASSSVS-YMY	WYQQKPGQAPRLLIY	DTSNLAS	GIPARFSGSGSGTD	FTLTISSELEPED	FAVYYC	
h524L2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	NASSSVS-YMY	WYQQKPGQAPRLLIY	DTSNLAS	GIPARFSGSGSGTD	YTLTISSELEPED	FAVYYC	
h524L3	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSC	NASSSVS-YMY	WYQQKPGQAPRLLIY	DTSNLAS	GVPARFSGSGSGTD	YTLTISSEMEPED	FAVYYC	
	M A	#	S	#			A	

посл.	90	100
AbM	90	100
	ibi iib	i b b b
524	QQWSSYPLT	FGAGTKVEVK (SEQ ID NO: 1393)
	*	** *
IGKV3-11	QQRSNWPP	(SEQ ID NO: 1394)
h524L1	QQWSSYPLT	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1395)
h524L2	QQWSSYPLT	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1396)
h524L3	QQWSSYPLT	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1397)
	@	V

замены деамидирования: Q/S/A/D
 @ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 11E

Гуманизированные последовательности VH антитела CHA.7.530

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01

IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFAQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1398)

Соединяющая область IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1399)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	
AbM	10	20	30	40	50 a	60	70	80 abc	90	
	b b b	p	p b b b	b b	b b i i	i i b b	b	i b	b b b x	b b b b
bibibb										
530	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNHLIE	WIKRPGQGLEWIG	VINPGSDSTD						
	YNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR									
	*	***	*		**	*		**	*****	* * * * *
1-46*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYTFTSYMH	WVRQAPGQGLEWMG	IINPSGGSTS						
	YAQKFAQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR									
h530H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNHLIE	WVRQAPGQGLEWIG	VINPGSDSTD						
	YAQKFAQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR									
h530H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNHLIE	WVRQAPGQGLEWIG	VINPGSDSTD						
	YAQKFAQGRVTMTADTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR									
h530H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNHLIE	WIRQAPGQGLEWIG	VINPGSDSTD						
	YAQKFAQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR									
h530H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNHLIE	WIRQAPGQGLEWIG	VINPGSDSTD						
	YAQKFAQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR									
	M		#		#		N		F	

89/347

посл.	100	110
AbM		110
		i b b b
530	SLYINSWFVY	WGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 1400)
		* (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1401)
h530H1	SLYINSWFVY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1402)
h530H2	SLYINSWFVY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1403)
h530H3	SLYINSWFVY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1404)
h530H4	SLYINSWFVY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1405)
	#	@

замены деамидирования: Q/S/A
 @ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 11F

Гуманизированные последовательности VL антитела СНА.7.530

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGKV1-39*01
IGKV1-39*01

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP
(SEQ ID NO: 1406)

Соединяющая область IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1407)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80
АбМ	10	20	30	40	50	60	70	80
	b b b	p p	p b b	b b	bi bi i	ii ibbi	i b b	b b b b ib

bib

530 DIQMTQSPASLSASVGETVTITC **RASENIYSYLA** WYQQKRGKSPQLLVY **NAKTLVE**
GVPSRFRSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC

* ** * * * * * * * *

**

IGKV1-39 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS
GVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC **RASENIYSYLA** WYQQKPGKAPKLLIY **NAKTLVE**
GVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L2 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC **RASENIYSYLA** WYQQKPGKAPKLLVY **NAKTLVE**
GVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYIC

S

посл.	90	100
АбМ	90	100
	ibi iib	i b b b
530	QHNYGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1408)	*

IGKV1-39 QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1409)
h530L1 **QHNYGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1410)
h530L2 **QHNYGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1411)

замены деамидирования: Q/S/A/D

Фиг. 11G

Гуманизированные последовательности VH антитела CHA.7.538_1

Возможная гуманизованная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01

IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 1412)

Соединяющая область IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1413)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	90
AbM	10	20	30	40	50 a	60	70	80 abc	90
	b b b	p	p b b b	b b	b b i i	i i b b b	i b	b b b x	b b b b
bibibb									
538_1	QVQLQ	QSGAELV	VRPGASV	KVSKTS	GYAFTNYLIE	WVKQRPG	QGLEWIG	VINPGSGGIY	
YNDKFKV	KTTLLT	ADKSSST	AYMQLSS	LTSDDS	SAVYFCAR				
	*	***	*		* * *		**	**** * * * *	* * * * *
1-46*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYTFTSYMH	WVRQAPGGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR						
h5381H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNYLIE	WVRQAPGGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR						
h5381H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYAFTNYLIE	WVRQAPGGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAR						
h5381H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTS	GYAFTNYLIE	WVRQAPGGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR						
h5381H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTS	GYAFTNYLIE	WVRQAPGGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR						
		V		#		#	N	T	F

посл.	100	110
AbM		110
		i b b b
538_1	SETHDTWFAY	WGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 1414)
		* (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1415)
h5381H1	SETHDTWFAY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1416)
h5381H2	SETHDTWFAY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1417)
h5381H3	SETHDTWFAY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1418)
h5381H4	SETHDTWFAY	WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1419)
	@	

замены деамидирования: Q/S/A
@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 11Н

гуманизированные последовательности VL антитела CHA.7.538_1

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-39*01
IGKV1-39*01

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOYSTPP (SEQ ID NO: 1420)

Соединяющая область IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1421)

IGKV1-17*02

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHNSYPP (SEQ ID NO: 1422)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	
АВМ	10	20	30	40	50	60	70	80	
	b b b	p p	p b b	b b	bi bi i	ii ibbi	i b b	b b b b	ib bib
538	DIQMTQSQKFISTSVGDRVSITC	KASQSVRIAVA	WFQQKPGQSPKALIY	LASTRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC				
	*	**** *	*	*	** *	*	*	*** ** ** *	
IGKV1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQSISSYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	AASSLQ	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC				
h538L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVRIAVA	WYQQKPGKAPKLLIY	LASTRHT	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC				
h538L2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVRIAVA	WFQQKPGKAPKALIY	LASTRHT	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYC				
		I T		S				L F	

посл.	90	100
АВМ	90	100
	ibi iib i	b b b
538	LQHWNYPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1423)
		*
IGKV1-39	QOYSTPP (SEQ ID NO: 1424)	
h538L1	LQHWNYPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1425)
h538L2	LQHWNYPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1426)
	@#	

замены деамидирования: Q/S/A/D
@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 11I

гуманизированные последовательности VH антитела CHA.7.538_2

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01

IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1427)

Соединяющая область

IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1428)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	90
AbM	10	20	30	40	50 a	60	70	80 abc	90
	b b b	p	p b b b	b b	b b i i	i i b b b	i b	b b b x	b b b b

bibibb

538_2 QVQLQQSGAELVLRPGTSVKMSCKAA **GYTFTNYWIG** WVKQRPGHGLEWIG **DIYPGGGYTN**
 YNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCAS

* ** * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

*

1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYTFTSYMH VWRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR
 h5382H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYTFTNYWIG** WVRQAPGQGLEWMG **DIYPGGGYTN**
 YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR
 h5382H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYTFTNYWIG** WVRQAPGQGLEWIG **DIYPGGGYTN**
 YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAS
 h5382H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAS **GYTFTNYWIG** WVRQAPGQGLEWIG **DIYPGGGYTN**
 YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS

V # @ # N I

посл. 100 110

AbM 110
 i b b b

538_2 **PYYGSSYGFAF** WGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 1429)
 * (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1430)

h5382H1 **PYYGSSYGFAF** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1431)

h5382H2 **PYYGSSYGFAF** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1432)

h5382H3 **PYYGSSYGFAF** WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1433)

замены деамидирования: Q/S/A

@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 12А

гуманизированный VH CHA.7.518

h518HH1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1434)

h518HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTADTST
STVYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1435)

h518HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRATLTADTSTS
TAYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1436)

h518HH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRATLTADNSTS
TAYMELSSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1437)

гуманизированный VH CHA.7.524

h524HH1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWMGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAREGLPMFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1438)

h524HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTVDTST
STVYMELSSLRSEDТАVYYCAREGLPMFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1439)

h524HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDTST
STAYMELSSLRSEDТАVYYCAREGLPMFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1440)

Фиг. 12В

h524HH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDKST
STAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGLPMFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1441)

гуманизированный VH CHA.7.530

h530HH1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSDSTDYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1442)

h530HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRVTMTADTST
STVYMELSSLRSEDVAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1443)

h530HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATLTADTST
STAYMELSSLRSEDVAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1444)

h530HH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATLTADKSTS
TAYMELSSLRSEDVAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1445)

гуманизированный VH CHA.7.538_1

h5381HH1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTRDTS
TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARSETHDTWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1446)

h5381HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTST
STVYMELSSLRSEDVAVYYCARSETHDTWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1447)

Фиг. 12С

h5381HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTLTADTSTS
TAYMELSSLRSEDVAVYYCARSETHDTWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1448)

h5381HH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTLTADKST
STAYMELSSLRSEDVAVYYCARSETHDTWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1449)

гуманизированный VH CHA.7.538_2

h5382HH1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTRDT
STSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARPYYGSSYGFAFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1450)

h5382HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTADTS
TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1451)

h5382HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRATLTADTS
TSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1452)

гуманизированный VL CHA.7.518

h518HL1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1453)

h518HL2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPE
DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1454)

Фиг. 12D

h518HL3

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLVYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
EDFGTYQCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1455)

гуманизированный VL CHA.7.524

h524HL1

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLAAGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF
AVYYCQWSSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1456)

h524HL2

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLAAGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPED
FAVYYCQWSSYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1457)

h524HL3

EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLAAGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSMEPE
DFAVYYCQWSSYPLTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 1458)

гуманизированный VL CHA.7.530

h530HL1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
DFATYYCQHNYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1459)

h530HL2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
EDFGTYQCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1460)

гуманизированный VL CHA.7.538_1/538_2

h538HL1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
DFATYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1461)

Фиг. 12E

h538HL2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPE
DFATYYCLQHWNPYPYTFGQGKLEIK (SEQ ID NO: 1462)

Фиг. 13: гуманизированные пары СНА.7 VH-VL
 Антитело СНА.7.518

ch518	VH chimVH	VL chimVL
h518-1	h518HH1	h518HL1 (дополнительно)
h518-2	h518HH2	h518HL2
h518-3	h518HH3	h518HL2
h518-4	h518HH3	h518HL3
h518-5	h518HH4	h518HL3
Антитело СНА.7.524		
ch524	VH chimVH	VL chimVL
h524-1	h524HH1	h524HL1 (дополнительно)
h524-2	h524HH2	h524HL2
h524-3	h524HH3	h524HL3
h524-4	h524HH4	h524HL3
Антитело СНА.7.530		
ch530	VH chimVH	VL chimVL
h530-1	h530HH1	h530HL1 (дополнительно)
h530-2	h530HH2	h530HL2
h530-3	h530HH3	h530HL1
h530-4	h530HH3	h530HL2
h530-5	h530HH4	h530HL2
Антитело СНА.7.538_1		
ch538.1	VH chimVH	VL chimVL
h538.1-1	h538.1HH1	h538.1HL1 (дополнительно)
h538.1-2	h538.1HH2	h538.1HL2
h538.1-3	h538.1HH3	h538.1HL2
h538.1-4	h538.1HH4	h538.1HL2
Антитело СНА.7.538_2		
ch538.2	VH chimVH	VL chimVL
h538.2-1	h538.2HH1	h538.1HL1 (дополнительно)
h538.2-2	h538.2HH2	h538.1HL2
h538.2-3	h538.2HH3	h538.1HL2

Фиг. 14A

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_171_Последовательность_ECD_ДТ_Человека_(без_SP) SEQ ID NO: 1463

TRVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD

Фиг. 14B

>PVRIG_NP_076975_от_21_до_171_Последовательность_ECD_ДТ_Человека_(с_SP) SEQ ID NO: 1464

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD

Фиг. 14C

>PVRIG_NP_076975_от_43_до_146_Последовательность_Домена_Ig SEQ ID NO: 1465

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Фиг. 14D

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P6 SEQ ID NO: 1466

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFGCVYLLHLLRRHKHR

Фиг. 14E

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P8 SEQ ID NO: 1467

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSVPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFDCGYLLHLLCRQKHRPAPRLQPSHTSS

Фиг. 14F

>PVRIG_Слайс_Вариант_P4 SEQ ID NO: 1468

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRWLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRR
 HKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGP
 AAWASTPIARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLPDPRGPRAMEGPLGVR

Фиг. 14G

>PVRIG_Слайс_Вариант_P7 SEQ ID NO: 1469

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAAGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRAR
 AWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIARGSFVSVENGLY
 AQAGERPPHTGPGLTLPDPRGPRAMEGPLGVR

Фиг. 14H

>PVRIG_Слайс_Вариант_P14 SEQ ID NO: 1470

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAAGLSVPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFDCGYLLHLLCRQKHRPAPRLQPSHTSS

Фиг. 14I

>PVRIG_Слайс_Вариант_P3 SEQ ID NO: 1471

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
 QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCKKFAFPEGSWEACGSLPPSSDPGGAGARGPGGQGGARELAT
 HLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

Фиг. 14J

>PVRIG_Слайс_Вариант_P10 SEQ ID NO: 1472

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGA
 QISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHG
 GPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLPDPRGPRAMEGPLGVR

Фиг. 14K

>PVRIG_Слайс_Вариант_P13 SEQ ID NO: 1473

MGHRTLVLPPWVLLTLCVTAAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
 QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCKKFAFPGCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPH
 PRCTPAPGPCRLGLHTHPCTWQLCLC

Фиг. 14L

>PVRIG_Слайс_Вариант_P3_ECD SEQ ID NO: 1474

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
 GSGASSPCANTTFCKKFAFPEGSWEACGSLPPSSDPGGAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAG
 RPRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

Фиг. 14M

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P10_ECD SEQ ID NO: 1475

TRPVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGAQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGK
PRAASLSSWKALGPAAPARTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPA
AWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLPDPRGPRAMEGPLGVR

Фиг. 14N

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P13_ECD SEQ ID NO: 1476

TRPVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPGCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHHPCTW
QLCLC

Фиг. 14O

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P3_ECD_Уникальный SEQ ID NO: 1477

GAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

Фиг. 14P

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P10_ECD_Весь_Уникальный SEQ ID NO: 1478

AQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPH
GGPSWWASLPTHAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Фиг. 14Q

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P10_ECD_Уникальный_без_внеклеточного SEQ ID NO: 1479

AQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRP

Фиг. 14R

>PVRIG_Сплайс_Вариант_P13_ECD_Уникальный SEQ ID NO: 1480

GCSSRPLCHYQHLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHHPCTWQLCLC

Фиг. 14S

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_169_вариация_ECD_(без_SP) SEQ ID NO: 1481

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILR

Фиг. 14T

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_170_вариация_ECD_(без_SP) SEQ ID NO: 1482

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRA

Фиг. 14U

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_172_вариация_ECD_(без_SP) SEQ ID NO: 1483

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADL

Фиг. 14V

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_173_вариация_ECD_(без_SP) SEQ ID NO: 1484

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLA

Фиг. 14W

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_144_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1485

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Фиг. 14X

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_145_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1486

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Фиг. 14Y

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_146_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1487

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Фиг. 14Z

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_147_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1488

TRPVVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Фиг. 14AA

>PVRIG_NP_076975_от_41_до_148_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1489

TRPVVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Фиг. 14AB

>PVRIG_NP_076975_от_42_до_144_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1490

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG
SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Фиг. 14AC

>PVRIG_NP_076975_от_42_до_145_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1491

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG
SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Фиг. 14AD

>PVRIG_NP_076975_от_42_до_146_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1492

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG
SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Фиг. 14AE

>PVRIG_NP_076975_от_42_до_147_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1493

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG
SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Фиг. 14AF

>PVRIG_NP_076975_от_42_до_148_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1494

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEG
SGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Фиг. 14AG

>PVRIG_NP_076975_от_43_до_144_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1495

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Фиг. 14AH

>PVRIG_NP_076975_от_43_до_145_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1496

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Фиг. 14AI

>PVRIG_NP_076975_от_43_до_147_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1497

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Фиг. 14AJ

>PVRIG_NP_076975_от_43_до_148_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1498

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Фиг. 14AK

>PVRIG_NP_076975_от_44_до_144_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1499

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Фиг. 14AL

>PVRIG_NP_076975_от_44_до_145_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1500

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Фиг. 14AM

>PVRIG_NP_076975_от_44_до_146_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1501

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Фиг. 14AN

>PVRIG_NP_076975_от_44_до_147_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1502

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Фиг. 14AO

>PVRIG_NP_076975_от_44_до_148_вариация_Домена_lg SEQ ID NO: 1503

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGS
GASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Фиг. 14AP

>PVRIG_NP_076975_от_45_до_144_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1504

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

Фиг. 14AQ

>PVRIG_NP_076975_от_45_до_145_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1505

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Фиг. 14AR

>PVRIG_NP_076975_от_45_до_146_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1506

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

Фиг. 14AS

>PVRIG_NP_076975_от_45_до_147_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1507

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

Фиг. 14AT

>PVRIG_NP_076975_от_45_до_148_вариация_Домена_Ig SEQ ID NO: 1508

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGPNAGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSG
ASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

Фиг. 14AU

>PVRIG_XP_006544085_ПРЕДСКАЗАННЫЙ_трансмембранный_белок_PVRIG-
подобный_изоформа_X2_[Mus_musculus] SEQ ID NO: 1509

MRTGNTQAANATNMGMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDA
GRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLS
APTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Фиг. 14AV

>PVRIG_2-ой_Met_Мыша_ДТ SEQ ID NO: 1510

MGMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGT
QQWAPARQAHWETPNVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVR
ILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Фиг. 14AW

>PVRIG_ECD_ДТ_Мыши_(без_SP) SEQ ID NO: 1511

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLSLTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVT
LTMGQSKARSSLANTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQAD

Фиг. 14AX

>PVRIG_ECD_ДТ_Мыши_(без_SP) SEQ ID NO: 1512

MGMQMTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLSLTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGT
QQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQAD

Фиг. 14AY

>PVRIG_HH-1_(ECD_человека+_мутированный_Fc_IgG1_человека_C220S_в_шарнире)_-_без_SP
SEQ ID NO: 1513

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPCANTFCCKFASFPEGSWEACGLPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14AZ

>PVRIG_HH-1-

1_(ECD_человека_с_C127F_и_C147S_мутациями+_мутированный_Fc_IgG1_человека_C220S_в_ша
рнире)_-_без_SP SEQ ID NO: 1514

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
GSGASSPFANTFCCKFASFPEGSWEASGLPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BA

>PVRIG_HH-

2_(ECD_человека+_мутированный_Fc_IgG1_человека_в_C220S,_C226S,_C229S_шарнира)_-
_без_SP SEQ ID NO: 1515

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
 GSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPP
 KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BB

>PVRIG_HH-2-1-

1_(ECD_человека_с_C127F_мутацией+_мутированный_Fc_IgG1_человека_в_C220S,_C226S,_C229S
_шарнира,_кодируемый_природными_кодонами_вместо_кодонов_оптимизированных_для_клет
ок_CHO)_-_без_SP SEQ ID NO: 1516

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE
 GSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPP
 KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BC

>PVRIG_MM-1_(ECD_Мыши+_Fc_IgG2a_мыши)_-_без_SP SEQ ID NO: 1517

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCGFDVAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNVSVSVT
 LTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS
 VFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMSGK
 EFCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEP
 VLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Фиг. 14BD

>PVRIG_MM-1-1_(ECD_Мыши+_Fc_IgG2a_мыши_с_3_С_мутированными_в_S_в_шарнире)_-
_без_SP SEQ ID NO: 1518

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLSLTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVT
LTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADEPRGPTIKPSPPSKSPAPNLLGGPSV
FIFPPKIKDVLMIKSLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEF
KCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL
DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Фиг. 14BE

>Fc_Человека_(IgG1) SEQ ID NO: 1519

EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BF

>Fc_Человека_(IgG1)_C220S SEQ ID NO: 1520

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BG

>Fc_Человека_(IgG1)_с_C220S_(в_шарнире)_и_мутациями_N297A SEQ ID NO: 1521

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BH

>Fc_Человека_(IgG1)_без_шарнира SEQ ID NO: 1522

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BI

>Fc_Мыши_(IgG2a) SEQ ID NO: 1523

EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHRE
DYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTD
MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Фиг. 14BJ

>Fc_Мыши_(IgG2a)_Fc_с_мутацией_N297A SEQ ID NO: 1524

EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHRE
DYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTD
MPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Фиг. 14BK

>Fc_Мыши_(IgG2a)_без_шарнира SEQ ID NO: 1525

APNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLPIVTCVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH
QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKT
ELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Фиг. 14BL

>Fc_Человека_(IgG1)_с_мутациями_C220S_C226S_C229S_(в_шарнире) SEQ ID NO: 1526

EPKSSDKTHTSPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 14BM

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-554_m15029_F SEQ ID NO: 1527

CCACCAACCTCTCGTCTTTC

Фиг. 14BN

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-553_m15029_R SEQ ID NO: 1528

TCATGCCAGAGCATACAG

Фиг. 14BO

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-571_m15029_F SEQ ID NO: 1529

CAGTGCCTCTAACTGCTGAC

Фиг. 14BP

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-572_m15029_R SEQ ID NO: 1530

TCACTGTTACCAGGGAGATGAG

Фиг. 14BQ

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-549_m15029_F SEQ ID NO: 1531

CACAGGCTGCCCATGCAAC

Фиг. 14BR

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-551_m15029_R SEQ ID NO: 1532

TGCCTGGGTGCTAGTGAGAG

Фиг. 14BS

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-554_m15029_F SEQ ID NO: 1533

CCACCAACCTCTCGTCTTTC

Фиг. 14BT

>PVRIG_ПРАЙМЕР_200-546_m15029_R SEQ ID NO: 1534

GACCCTGTACCTGTCATTG

Фиг. 14BU

>PVRIG_flag_белок SEQ ID NO: 1535

MGHRTLVLPLWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCKKFAFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSW
WASLPTHAANRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVRDYKDDD
DK

Фиг. 14BV

>PVRIG_Мыша_Первый_Метионин_сигнальный_пептид-Flag-ECD SEQ ID NO: 1536

MRTGNTQAAHATNMGQMQLVLFSTLLTLCVSEADYKDDDDKSPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVT
VSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRD
LHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSLSKSPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISM
ENGLYALA

Фиг. 14BW

>PVRIG_Мыша_Третий_Метионин_не_тэгируемый SEQ ID NO: 1537

MQLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWA
PARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSG
VFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSLSKSPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Фиг. 14BX

>PVRIG_Мыша_Третий_Метионин_сигнальный_пептид-Flag-ECD SEQ ID NO: 1538

MQLVLFSTLLTLCVSEADYKDDDDKSPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHP
EFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQA
DLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSLSKSPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

Фиг. 15А

СНА.7.518.1.Н4(S241P)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVTVSS	1539
vhCDR1	GYTFTDYN	1540
vhCDR2	IYPYIGGS	1541
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1542
Полноразмерны й HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1543
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	1544
vlCDR1	ENIYSN	1545
vlCDR2	EAT	1546
vlCDR3	QHFWGTPYT	1547
Полноразмерна я легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1548

Фиг. 15B

СНА.7.538.1.2.H4(S241P)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYC <u>CARSETHDTWFAY</u> WGQGTLLTVSS	1549
vhCDR1	GYAFTNYL	1550
vhCDR2	INPGSGGI	1551
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	1552
Полноразмерный HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYC <u>CARSETHDTWFAY</u> WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPQVTECVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1553
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALII <u>L</u> ASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFAT YYC <u>LQHWNYPYT</u> FGQGTKLEIK	1554
vlCDR1	QSVRIA	1555
vlCDR2	LAS	1556
vlCDR3	LQHWNYPYT	1557
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALII <u>L</u> ASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFAT YYC <u>LQHWNYPYT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1558

Фиг. 16А

Гуманизированные последовательности VH антитела СНА.7.518

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01 (определение CDR AbM)

IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR (SEQ ID NO: 1559)

Соединяющая область IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1560)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	90
AbM	10	20	30	40	50 a	60	70	80 abc	90
	b b b	p	p b b b	b b	b b i i	i i b b b	i b	b b b x	b b b b

bibibb

518 EVQLQSGPELVKPGASVKISCKAS **GYFTDYNIN** WVKQSHGKSLEWIG **YIYPYIGGSG**
YNQKFQSKATLSADNPSSТAYMELRSLTSEDSAVYYCAR

* *

1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYFTSYMH VWRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h518H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYFTDYNIN** WVRQAPGQGLEWMG **YIYPYIGGSG**
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h518H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYFTDYNIN** WVRQAPGQGLEWIG **YIYPYIGGSG**
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h518H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS **GYFTDYNIN** WVRQAPGQGLEWIG **YIYPYIGGSG**
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h518H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS **GYFTDYNIN** WVRQAPGQGLEWIG **YIYPYIGGSG**
YAQKFQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAR

V # N

посл.	100	110	120
AbM		110	
		i	b b b

518 **EDKTARNAMDY** WGQGTPVTVSS (SEQ ID NO: 1561)
* (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1562)

h518H1 **EDKTARNAMDY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1563)

h518H2 **EDKTARNAMDY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1564)

h518H3 **EDKTARNAMDY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1565)

h518H4 **EDKTARNAMDY** WGQGLTVTVSS # (SEQ ID NO: 1566)

замены деамидирования: Q/S/A

Фиг. 16В

Гуманизированные последовательности VL антитела СНА.7.518

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-39*01

IGKV1-39*01

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP
(SEQ ID NO: 1567)

Соединяющая область IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1568)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80
АбМ	10	20	30	40	50	60	70	80
	b b b	p p	p b b b	b b i b i i	i i i b b i	i b b	b b b b	b i b

bib

518 DIQMTQSPASLSVSVGETVVTIIC **RVSENIYSNLA** WYQQKQKSPQLLVY **EATNLAE**
GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC

* * ** * * * * * * * * *

**

IGKV1-39 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
 h518L1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC **RVSENIYSNLA** WYQQKPGKAPKLLIY **EATNLAE**
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
 h518L2 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC **RVSENIYSNLA** WYQQKPGKAPKLLIY **EATNLAE**
 GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC
 h518L3 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC **RVSENIYSNLA** WYQQKPGKAPKLLVY **EATNLAE**
 GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFGTYC

V # # S #

посл.	90	100
АбМ	90	100

ibi iib i b b b

518 **QHFWGTPYT** FGGGKLEIK (SEQ ID NO: 1569)

*

IGKV1-39 QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1570)

h518L1 **QHFWGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1571)

h518L2 **QHFWGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1572)

h518L3 **QHFWGTPYT** FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1573)

@

замены деамидирования: Q/S/A/D

@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 16С

Гуманизированные последовательности VH антитела СНА.7.538_1

Возможная гуманизованная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-46*01 IGHV1-46*01

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR (SEQ ID NO: 1574)

Соединяющая область IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1575)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	90
AbM	10	20	30	40	50 a	60	70	80 abc	90
	b b b	p p b b b	b b b b	b b i i	i i b b b	i b	b b b x	b b b b	

bibibb

538_1 QVQLVQSGAELVLRPGASVKVSKTS **GYAFTNYLIE** WVKQRPGQGLEWIG **VINPGSGGIY**
YNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR

* ** * * * * * * * * * * * * * * * *

1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYTFTSYMH VWRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h5381H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYAFTNYLIE** WVRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h5381H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS **GYAFTNYLIE** WVRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h5381H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTS **GYAFTNYLIE** WVRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAR

h5381H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTS **GYAFTNYLIE** WVRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCAR

V # # N T F

посл. 100 110

AbM 110

i b b b

538_1 **SETHDTWFAY** WGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 1576)

* (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1577)

h5381H1 **SETHDTWFAY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1578)

h5381H2 **SETHDTWFAY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1579)

h5381H3 **SETHDTWFAY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1580)

h5381H4 **SETHDTWFAY** WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1581)

@

замены деамидирования: Q/S/A

@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 16D
гуманизированные последовательности VL антитела СНА.7.538_1

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IMGT IGHV1-39*01
 IGKV1-39*01
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPP (SEQ ID
 NO: 1582)

Соединяющая область IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1583)

IGKV1-17*02
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLOHNSYPP (SEQ ID
 NO: 1584)

посл.	10	20	30	40	50	60	70	80	
AbM	10	20	30	40	50	60	70	80	
	b b b	pp	p b b	b b	bi bi i	ii ibbi	i b b	b b b b	ib bib
538	DIQMTQSQKFISTSVGDRVSITC	KASQSVRIAVA	WFQQKPGQSPKALII	LASTRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC				
	*	*** *	*	*	*** *	*	*	*** ** *	
IGKV1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQSISSYLN	WYQQKPGKAPKLLII	AASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC					
h538L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVRIAVA	WYQQKPGKAPKLLII	LASTRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC				
h538L2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVRIAVA	WFQQKPGKAPKALII	LASTRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC				
		I T		S				L F	

120/347

посл.	90	100
AbM	90	100
	ibi iib i	b b b
538	LQHWNPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1585)
		*
IGKV1-39	QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1586)	
h538L1	LQHWNPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1587)
h538L2	LQHWNPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1588)
	@#	

замены деамидирования: Q/S/A/D
 @ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 16Е

гуманизированные последовательности VH антитела СНА.7.538_2

Возможная гуманизированная последовательность на основе акцепторного каркаса IМGT IGHV1-46*01 IGHV1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMHVWRQAPGGLEWMIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 1589)

Соединяющая область IМGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1590)

посл. 10 20 30 40 50 60 70 80 90
AbM 10 20 30 40 50 a 60 70 80 abc 90
b b b p p b b b b b b i i i i b b b i b b b b x b b b b

bibibb
538_2 QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA GYTFTNYWIG WVKQRPGHGLEWIG DIYPGGGYTN
YNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCAS
* * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

*
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS GYTFTSYMH VWRQAPGGLEWMIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR
h5382H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGGLEWMIINPSGGGYTN
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAR
h5382H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS GYTFTNYWIG WVRQAPGGLEWMIINPSGGGYTN
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAS
h5382H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKAA GYTFTNYWIG WVRQAPGGLEWMIINPSGGGYTN
YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS
V # @ # N I

посл. 100 110
AbM 110
i b b b
538_2 PYYGSSYGFAF WGQGLTVTVSA (SEQ ID NO: 1591)
* (1-46*01 раскрыто как SEQ ID NO: 1592)
h5382H1 PYYGSSYGFAF WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1593)
h5382H2 PYYGSSYGFAF WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1594)
h5382H3 PYYGSSYGFAF WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1595)

замены деамидирования: Q/S/A
@ замены окисления триптофана: Y/F/H

Фиг. 17А

Сущность

Последовательности

гуманизированный
VH CHA.7.518
h518HH1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGG
SGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 1596)

гуманизированный
VH CHA.7.518
h518HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGS
GYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 1597)

гуманизированный
VH CHA.7.518
h518HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGS
GYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 1598)

гуманизированный
VH CHA.7.518
h518HH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGS
GYAQKFQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 1599)

гуманизированный
VL CHA.7.518
h518HL1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSG
SGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1600)

гуманизированный
VL CHA.7.518
h518HL2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVP
SRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 1601)

гуманизированный
VL CHA.7.518
h518HL3

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLVYEATNLAEGVP
SRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFGTYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 1602)

Фиг. 17В

Сущность

гуманизированный
VH CHA.7.538_1
h5381HH1

Последовательности

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSGGI
YYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCCARSETHDTWFAYWGQGLTLV
VSS (SEQ ID NO: 1603)

гуманизированный
VH CHA.7.538_1
h5381HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIY
YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCCARSETHDTWFAYWGQGLTVT
SS (SEQ ID NO: 1604)

гуманизированный
VH CHA.7.538_1
h5381HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIY
YAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCCARSETHDTWFAYWGQGLTVT
SS (SEQ ID NO: 1605)

гуманизированный
VH CHA.7.538_1
h5381HH4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIY
YAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCCARSETHDTWFAYWGQGLTVT
SS (SEQ ID NO: 1606)

гуманизированный
VL CHA.7.538_1/538_2
h538HL1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHWNYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1607)

гуманизированный
VL CHA.7.538_1/538_2
h538HL2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIIYLASTRHTGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQHWNYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1608)

Фиг. 17С

Сущность

гуманизированный
VH CHA.7.538_2
h5382HH1

Последовательности

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGG
YTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCCARPYYGSSYGFAFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 1609)

гуманизированный
VH CHA.7.538_2
h5382HH2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGY
TNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCSPYYGSSYGFAFWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 1610)

гуманизированный
VH CHA.7.538_2
h5382HH3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGG
YTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCCSPYYGSSYGFAFWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 1611)

гуманизированный
VL
CHA.7.538_1/538_2
h538HL1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHWNYPTYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:
1612)

гуманизированный
VL
CHA.7.538_1/538_2
h538HL2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIIYLASTRHTGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISVQPEDFATYYCLQHWNYPTYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1613)

Фиг. 18: гуманизованная пара VH-VL СНА.7

Антитело СНА.7.518

	VH	VL
ch518	chimVH	chimVL
h518-1	h518HH1	h518HL1 (дополнительно)
h518-2	h518HH2	h518HL2
h518-3	h518HH3	h518HL2
h518-4	h518HH3	h518HL3
h518-5	h518HH4	h518HL3

Антитело СНА.7.524

	VH	VL
ch524	chimVH	chimVL
h524-1	h524HH1	h524HL1 (дополнительно)
h524-2	h524HH2	h524HL2
h524-3	h524HH3	h524HL3
h524-4	h524HH4	h524HL3

Антитело СНА.7.530

	VH	VL
ch530	chimVH	chimVL
h530-1	h530HH1	h530HL1 (дополнительно)
h530-2	h530HH2	h530HL2
h530-3	h530HH3	h530HL1
h530-4	h530HH3	h530HL2
h530-5	h530HH4	h530HL2

Антитело СНА.7.538_1

	VH	VL
ch538.1	chimVH	chimVL
h538.1-1	h538.1HH1	h538.1HL1 (дополнительно)
h538.1-2	h538.1HH2	h538.1HL2
h538.1-3	h538.1HH3	h538.1HL2
h538.1-4	h538.1HH4	h538.1HL2

Антитело СНА.7.538_2

	VH	VL
ch538.2	chimVH	chimVL
h538.2-1	h538.2HH1	h538.1HL1 (дополнительно)
h538.2-2	h538.2HH2	h538.1HL2
h538.2-3	h538.2HH3	h538.1HL2

Фиг. 19

NP_076975.2-Homosapiens	TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQW
XP_005549281.1-Macacafascicularis	TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQW
XP_003732227.1-Callithrixjacchus	TPEVWVQVQMKATELSSFIVHCGFLGSGSISLVTVSWGGPDGAGGTRLAVLHPELGTRQW
XP_001103603.1-Macacamulatta	TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQW
	*****:*.***** :.***** *****.***** ***** * ***

NP_076975.2-Homosapiens	APARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSA
XP_005549281.1-Macacafascicularis	APARQARWETQSSISLALEDGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSA
XP_003732227.1-Callithrixjacchus	APAHQARWETQSSISLVLEEPGASSPSANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSA
XP_001103603.1-Macacamulatta	APARQARWETQSSISLALEDGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSA
	:** ** *****.*****

NP_076975.2-Homosapiens	PPTPAPILRAD
XP_005549281.1-Macacafascicularis	PPTPVPILRAD
XP_003732227.1-Callithrixjacchus	PIL----RAD
XP_001103603.1-Macacamulatta	PPTPVPILRAD
	* ***

Фиг. 20А**АВ-407 (ВОJ-5G4-F4)**

Тяжелая цепь: Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO: 1618)

MEWNWVFLFLLSVTAGVHSQVQLQQSGAELAKPGSSVMISCKASGYFTFN
 YAVHWIKQTTGQALEWTGYIAPGSGVTKYNEKFKGKATLTVDKSSTTAYMQLSSLTPVDTAVYYCASGTTTFAYWGQ
 GTLVTVSSAQTTPSVYPLAPGCGDTSSTVTLGCLVKG

Фиг. 20В**АВ-407 (ВОJ-5G4-F4)**

Тяжелая цепь: Последовательность ДНК (SEQ ID NO: 1619)

ATGGAATGGAAGTGGGTCTTCTCTCCCTCTGTCAGTAACTGCAGGAGTCCACTCCCAGGTCCAGC
 TGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCAAAGCCTGGCTCTTCAAGTATGATTTCTGCAAGGCTTCTGG
 TTACACCTTTACCAACTATGCTGTGCACTGGATAAAGCAGACGACTGGACAGGCCCTTGAGTGGACT
 GGATATATTGCTCCTGGAAGTGGAGTTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGA
 CTGTAGACAAATCCTCAACCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACACCTGTGGACACTGCGGT
 CTATTACTGTGCAAGCGGAACTACGAGGTTTGCTTATTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCT
 TCA GCCCAAACAACAGCCCCATCTGTCTATCCACTGGCTCCTGGATGTGGTGATACAACCAGC
 TCCACGGTACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGGC

Фиг. 20С**АВ-407 (ВОJ-5G4-F4)**

Легкая цепь: Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO: 1620)

METDTLLLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVSLSSYNLMQWYQQKPGQEP
 KILYDASNLPSGIPARFSGSGSDFTLTIIDPVQADDIATYYCQSKDDPLTFGSGTKLEIK

Фиг. 20D**АВ-407 (ВОJ-5G4-F4)**

Легкая цепь: Последовательность ДНК (SEQ ID NO: 1621)

ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGCTCCACTGGTGACATTG
 TGCTGACCCAGTCTCCTGCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACAATCTCCTGTAGAGCCAG
 CCAAAGTGTCAAGTTTATCCAGCTATAATCTCATGCAAGTGGTACCAACAGAAAACCAGGACAGGAACCC
 AAAATCCTCATCTATGATGCATCCAACCTACCATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGT
 CTGGGACAGACTTACCCTACCATGATCCTGTGCAAGGCTGATGATATTGCAACCTATTACTGTCA
 GCAGAGTAAGGATGACCCGCTCACGTTCCGGTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

Фиг. 21А

Константная область IgG1 человека

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1622)

Константная область D265A IgG1 человека

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1623)

Константная область N297A IgG1 человека

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1624)

Константная область IgG2 человека

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSNFGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKTKVERKCCVCEPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
 IEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1625)

Константная область IgG3 человека

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTP LGDTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPP
 CPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFKWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVS LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTL
 PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1626)

Фиг. 21В

Константная область IgG4 человека (дикий тип)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1627)

Константная область IgG4 человека (S241P мутант по шарнину)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP[**P**]CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS
SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1628)

Легкая цепь каппа человека

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 1629)

Легкая цепь ламбда человека

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS
YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 1630)

Фиг. 22

ECD TIGIT человека

MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGL
GLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP (SEQ ID NO: 1631)

ECD TIGIT яванского макака

MMTGTIETTGNISAKKGGSVILQCHLSSTMAQVTQVNWEQHDHSLAIRNAELGWHIYPAFKDRVAPGPG
LGLTLQSLTMNDTGEYFCTYHTYPDGTYRGRIFLEVLESSVAEHSARFQIP (SEQ ID NO: 1632)

ECD PVR человека

DVVVQAPTQVPGLGDSVTLPCYLQVPNMEVTHVSQLTWARHGESGSMVAFHQQTGGPSYSESKRLEFVAA
RLGAELRNASLRMFGLRVEDEGNYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRLVLAQNTAEVQKVQLTGEPVPMARCV
STGGRPPAQITWHSDLGGMPNTSQVPGFLSGTVTVTSLWILVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVN
LTVYYPPEVSI SGYDNNWYLGQNEATLTCDARSNPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIRPVDKPIN
TTLICNVTNALGARQAEELTVQVKEGPPSEHSGMSRN (SEQ ID NO: 1633)

Фиг. 23А: CPA.9.086

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQTTVTVSS	1634
vhCDR1	GFTFSSYA	1635
vhCDR2	ISYAGEVK	1636
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1637
Полноразмерный HC (IgG4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1638
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	1639
vlCDR1	SSNMGRRP	1640
vlCDR2	SQN	1641
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	1642
Полноразмерная легкая цепь	QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1643

Фиг. 23В: CPA.9.083

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSS	1644
vhCDR1	GFTFSSYA	1645
vhCDR2	ISYDGTPV	1646
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1647
Полноразмерный HC (IgG4(S241P))	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1648
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGRV TISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGS QSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDGDRRS LQLGGGTQLAVLG	1649
vlCDR1	SSNMGRRP	1650
vlCDR2	SQN	1651
vlCDR3	AVWDGDRRS LQ	1652
Полноразмерная легкая цепь	QSALTQPRASGNPGRV TISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGS QSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCAVWDGDRRS LQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1653

Фиг. 23С: СНА.9.547.13

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIM</u> SWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN	1654
	TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1655
vhCDR2	TISGGGTNTY	1656
vhCDR3	WLLSYYAMDY	1657
Полноразмерный HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIM</u> SWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN	1658
	TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVLDHFKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK	
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQININVWLSWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS	1659
	LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	
vlCDR1	RASQININVWLS	1660
vlCDR2	KASKSHT	1661
vlCDR3	QQGQSYPYT	1662
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQININVWLSWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS	1663
	LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	

Фиг. 23D

CHA.9.547.18

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSY</u> IMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSK <u>GQYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQ GTLVTVSS	1664
vhCDR1	GFTFSSYI	1665
vhCDR2	ISGGSKGQ	1666
vhCDR3	AKWLLSYAMDY	1667
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	1668
vlCDR1	QSMAIW	1669
vlCDR2	KAS	1670
vlCDR3	QQGQSYPYT	1671

Фиг. 24А: CPA.9.018

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEMLVQDY YYY MDVWGQGTTVTVSS	1672
vhCDR1	GFTFSSYG	1673
vhCDR2	IRYDGSNK	1674
vhCDR3	AKEMLVQDY YYY MDV	1675
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.018.H4(S241P))	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEMLVQDY YYY MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPG K	1676
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQSPSLPVSPGEPASISCRSSQ NLL HRNGINYLNWYLQKPGQSPQLLIYWGSN NR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQIPPTFGQGTKVDIKR	1677
vlCDR1	Q NLL HRNGINYL	1678
vlCDR2	WGS	1679
vlCDR3	MQGLQIPPT	1680
Полноразмерная легкая цепь ((CPA.9.018.H4(S241P))	DVVMTQSPSLPVSPGEPASISCRSSQ NLL HRNGINYLNWYLQKPGQSPQLLIYWGSN NR ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGLQIPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL S ST LTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1681

Фиг. 24В : CPA.9.027

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYC <u>CARDPLPLHYYGMDV</u> WGQGTTVTVSS	1682
vhCDR1	GFTFSSYA	1683
vhCDR2	ISYDGSNK	1684
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1685
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.027.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYC <u>CARDPLPLHYYGMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1686
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFC <u>AVWDDSLSSLQ</u> LGGGTQLAVLG	1687
vlCDR1	SSNMGRRP	1688
vlCDR2	SQN	1689
vlCDR3	AVWDDSLSSLQ	1690
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.027.H4(S241P))	QSALTQPRASGNPGRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFC <u>AVWDDSLSSLQ</u> LGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1691

Фиг. 24С: CPA.9.049

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSS	1692
vhCDR1	GFTFSSYA	1693
vhCDR2	ISYDGSNK	1694
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1695
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.049.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1696
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCVWDDSLFSLLLGGGTQLAVLG	1697
vlCDR1	SSNMGRRP	1698
vlCDR2	SQN	1699
vlCDR3	AVWDDSLFSLL	1700
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.049.H4(S241P))	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSE DEAEYFCVWDDSLFSLLLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1701

Фиг. 24D: CPA.9.057

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYC <u>CARQGAAGNPFDI</u> WGQGTMTVSS	1702
vhCDR1	GGSISSSSYY	1703
vhCDR2	IYYSGST	1704
vhCDR3	ARQGAAGNPFDI	1705
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.057.H4(S241P))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYC <u>CARQGAAGNPFDI</u> WGQGTMTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK	1706
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNFVYWHQQLTGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIGGLRSEDE ADYYC <u>ATWDDSLSAWV</u> FGGGTKLTVLG	1707
vlCDR1	SSNIGSNF	1708
vlCDR2	RNT	1709
vlCDR3	ATWDDSLSAWV	1710
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.057.H4(S241P))	QSVLTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNFVYWHQQLTGTAPKLLIYRNTQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIGGLRSEDE ADYYC <u>ATWDDSLSAWV</u> FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1711

Фиг. 24Е: CPA.9.059

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGARYSYGQYPYWGQGLTVTVSS	1712
vhCDR1	GFTVSSNY	1713
vhCDR2	IYSGGST	1714
vhCDR3	ARGARYSYGQYPY	1715
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.059.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGARYSYGQYPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK	1716
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASHDISSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASLQTVGVPSTRFSGSASGTEFTLTISLQPEDFATY YCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	1717
vlCDR1	HDISSL	1718
vlCDR2	AAS	1719
vlCDR3	LQLDSFPTWT	1720
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.059.H4(S241P))	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASHDISSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASLQTVGVPSTRFSGSASGTEFTLTISLQPEDFATY YCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1721

Фиг. 24F: CPA.9.083

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1722
vhCDR1	GFTFSSYA	1723
vhCDR2	ISYDGTPV	1724
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1725
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.083.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEEQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	1726
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLG	1727
vlCDR1	SSNMGRRP	1728
vlCDR2	SQN	1729
vlCDR3	AVWDGDRRSLQ	1730
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.083.H4(S241P))	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1731

Фиг. 24G: CPA.9.086

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPHYYGMDVWGQGTTVTVSS	1732
vhCDR1	GFTFSSYA	1733
vhCDR2	ISYAGEVK	1734
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1735
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.086.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1736
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	1737
vlCDR1	SSNMGRRP	1738
vlCDR2	SQN	1739
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	1740
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.086.H4(S241P))	QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1741

Фиг. 24H: CPA.9.089

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDRTPVYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARDPLPLHYYGMDV</u> WGQGTTVTVSS	1742
vhCDR1	GFTFSSYA	1743
vhCDR2	ISYDRTPV	1744
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1745
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.089.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDRTPVYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CARDPLPLHYYGMDV</u> WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	1746
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAT <u>WDDSLPRLN</u> FGGGTKLAVLG	1747
vlCDR1	SSNMGRRP	1748
vlCDR2	SQN	1749
vlCDR3	ATWDDSLPRLN	1750
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.089.H4(S241P))	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAT <u>WDDSLPRLN</u> FGGGTKLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1751

Фиг. 24I: CPA.9.093

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGDRKYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TVTVSS	1752
vhCDR1	GFTFSSYA	1753
vhCDR2	ISYEGDRK	1754
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	1755
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.093.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYEGDRKYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DH KPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	1756
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCATWDDSTPHGVFGGGTKLAVLG	1757
vlCDR1	SSNMGRRP	1758
vlCDR2	SQN	1759
vlCDR3	ATWDDSTPHGV	1760
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.093.H4(S241P))	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCATWDDSTPHGVFGGGTKLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1761

Фиг. 24J: CPA.9.101

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPLFGQYPYWGQGTLLVTVSS	1762
vhCDR1	GFTVSSNY	1763
vhCDR2	IYSGGST	1764
vhCDR3	ARGAPLFGQYPY	1765
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.101.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPLFGQYPYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1766
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHAIASLFSWYQQKPKGKAPKLLIYAASLQTVGVPSTRFSGSASGTEFTLTISSLQP EDFATYYCLQDSFPTWTFGQGTKEIKR	1767
vlCDR1	HAIASL	1768
vlCDR2	AAS	1769
vlCDR3	LQDSFPTWT	1770
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.101.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHAIASLFSWYQQKPKGKAPKLLIYAASLQTVGVPSTRFSGSASGTEFTLTISSLQP EDFATYYCLQDSFPTWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1771

Фиг. 24К: CPA.9.103

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGARPNGQYPYWGQGLTQVSS	1772
vhCDR1	GFTVSSNY	1773
vhCDR2	IYSGGST	1774
vhCDR3	ARGARPNGQYPY	1775
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CPA.9.103.H4(S241P))	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGARPNGQYPYWGQGLTQVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	1776
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASHGIGKSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQGTGVPSTRFSGSASGTEFTLTISSLQPE DFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKR	1777
vlCDR1	HGIGKSL	1778
vlCDR2	AAS	1779
vlCDR3	LQLDSFPTWT	1780
Полноразмерная легкая цепь (CPA.9.103.H4(S241P))	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASHGIGKSLFSWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQGTGVPSTRFSGSASGTEFTLTISSLQPE DFATYYCLQLDSFPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEFIPPSDEQLKSGTASVCLLNPFYPRKAVQWVKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1781

Фиг. 24L:

BM26 hlgG4 (BM26-H4) (WO2016/028656A1, клон 31C6)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSKSS STAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	1782
vhCDR1	GYTFSSYV	1783
vhCDR2	IDPYNDGA	1784
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	1785
Полноразмерный HC (IgG4(S241P))	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSKSS STAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1786
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIHYSYLSWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQ PEDFGTYQCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	1787
vlCDR1	EHIYSY	1788
vlCDR2	NAK	1789
vlCDR3	QHHFGSPLT	1790
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIHYSYLSWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQ PEDFGTYQCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1791

Фиг. 24М:

BM29 hlgG4 (BM29-H4) (US2016/0176963A1, клон 22G2)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVHLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKLEWIGIYYSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYFFGVVDVWGQGTTVTVSS	1792
vhCDR1	GGSVSSGIYY	1793
vhCDR2	IYSGST	1794
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYFFGVVDV	1795
Полноразмерный HC (IgG4(S241P))	QVHLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKLEWIGIYYSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYFFGVVDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1796
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQRSNWPPPLFTFGPGTKVDIK	1797
vlCDR1	QSVSSY	1798
vlCDR2	DAS	1799
vlCDR3	QQRSNWPPPLFT	1800
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAIGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQRSNWPPPLFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1801

Фиг. 24N: CHA.9.536.1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWMGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARS <u>GYDYDFAY</u> WGQGTLVTVSS	1802
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1803
vhCDR2	GINPNNGGTS	1804
vhCDR3	SGYYDYDFAY	1805
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.536.1.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWMGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYM ELSSLRSEDTAVYYCARS <u>GYDYDFAY</u> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1806
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQKQKPGKAPKLLIY <u>SPSYRYT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY <u>CQQHYSTPFTFGQGTKLEIK</u>	1807
vlCDR1	RASQDVKNAV	1808
vlCDR2	SPSYRYT	1809
vlCDR3	CQQHYSTPFT	1810
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.1.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVVWYQKQKPGKAPKLLIY <u>SPSYRYT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY <u>CQQHYSTPFTFGQGTKLEIK</u> RVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1811

Фиг. 240: CHA.9.536.3

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMT VDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGLTVTVSS	1812
vhCDR1	GYTFEYTLH	1813
vhCDR2	GINPNNGGTS	1814
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1815
Полноразмерный HC (IgG4(S241P) CHA.9.536.3.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMT VDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLSPGK	1816
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVKNAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFRSGSGSDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1817
vlCDR1	RASQDVKNAVW	1818
vlCDR2	SPSYRYT	1819
vlCDR3	QQHYSTPFT	1820
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.1.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVKNAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFRSGSGSDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1821

Фиг. 24P: CHA.9.536.4

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SC</u> KTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVD TSTS TVYMESSLRSEDTAVVYCAGSGYYDYSFAYWGQGLTVTVSS	1822
vhCDR1	GYTFEYTLH	1823
vhCDR2	GINPNNGGTS	1824
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1825
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.536.4.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SC</u> KTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRVTMTVD TSTS TVYMESSLRSEDTAVVYCAGSGYYDYSFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1826
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKN <u>AV</u> VWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFRSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1827
vlCDR1	RASQDVKN <u>AV</u> V	1828
vlCDR2	SPSYRYT	1829
vlCDR3	QQHYSTPFT	1830
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.4.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKN <u>AV</u> VWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFRSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1831

Фиг. 24Q: CHA.9.536.5

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVD TSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSS	1832
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1833
vhCDR2	GINPNNGGTS	1834
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1835
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.536.5.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVD TSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1836
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK	1837
vlCDR1	RASQDVKNAV	1838
vlCDR2	SPSYRYT	1839
vlCDR3	QQHYSTPFT	1840
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.5.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1841

Фиг. 24R: CHA.9.536.6

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTS TAYMELSSLRSED TAVYYCAGSGYYDYSFAY WGQGTLLVTVSS	1842
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1843
vhCDR2	GINPNNGGTS	1844
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1845
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.536.6.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDTS TAYMELSSLRSED TAVYYCAGSGYYDYSFAY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKD TL MISRTPEVTCV VDV SDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1846
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAV V WYQQKPKGAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFRSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQ QH YSTPFTFGQGTKLEIK	1847
vlCDR1	RASQDVKNAV	1848
vlCDR2	SPSYRYT	1849
vlCDR3	Q QH YSTPFT	1850
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.6.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAV V WYQQKPKGAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFRSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQ QH YSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV V CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1851

Фиг. 24S: CHA.9.536.7

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDK STS TAYMELSSLRSED TAVYYCAGSGYYDYSFAY WGQGLTVTVSS	1852
vhCDR1	GYTFEYTLH	1853
vhCDR2	GINPNNGGTS	1854
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1855
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.536.7.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDK STS TAYMELSSLRSED TAVYYCAGSGYYDYSFAY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1856
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVWYQKQPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQ QH YSTPFTFGQGTKLEIK	1857
vlCDR1	RASQDVKNAV	1858
vlCDR2	SPSYRYT	1859
vlCDR3	Q QH YSTPFT	1860
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.7.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVKNAVWYQKQPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQ QH YSTPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1861

Фиг. 24Т: CHA.9.536.8

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDK STS TAYMELSSLRSEDТАVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGLTVTVSS	1862
vhCDR1	GYTFTEYTLH	1863
vhCDR2	GINPNNGGTS	1864
vhCDR3	SGYYDYSFAY	1865
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.536.8.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFTEYTLHWVRQAPGQGLEWIGGINPNNGGTSYAQKFQGRATLTVDK STS TAYMELSSLRSEDТАVYYCAGSGYYDYSFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1866
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVKNAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGGQGTKLEIK	1867
vlCDR1	RASQDVKNAVW	1868
vlCDR2	SPSYRYT	1869
vlCDR3	QQHYSTPFT	1870
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.536.8.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVKNAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSVQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1871

Фиг. 24U: CHA.9.560.1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRVTMTRD TSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGYYVGMDYWGQGTLTVSS	1872
vhCDR1	GYFTFTNYGMN	1873
vhCDR2	WINTYTGEP	1874
vhCDR3	GNGYYVGMDY	1875
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.1.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRVTMTRD TSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGYYVGMDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	1876
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNHANWFQKPGQAPRTLIYGTNNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALT SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWWVFGGGTKLTVL	1877
vlCDR1	RSSTGAVTTSNHAN	1878
vlCDR2	GTNNGRGS	1879
vlCDR3	ALWFSNHWW	1880
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.1.H4(S241P))	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNHANWFQKPGQAPRTLIYGTNNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALT SGAQPEDEAEYYCALWFSNHWWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1881

Фиг. 24V: CHA.9.560.3

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEP TYAQKFQGRVTMT LDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSR NGY YV GMDY WGQGTTLTVSS	1882
vhCDR1	GYFTFTNYGMN	1883
vhCDR2	WINTYTGEP	1884
vhCDR3	NGY Y V GMDY	1885
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.3.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEP TYAQKFQGRVTMT LDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCSR NGY YV GMDY WGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSV TVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTK VDKRVESKYGPPCP CPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFN STYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYK TPPVLDSDG SFFLYSR LTVDKSRWQEG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPGK	1886
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEP SLTVSPGGT VT LT CGS SSTGAVTTSNHAN WVQKPGQAFRGLIR GTN GRGSWTPARFSGSLLGGKAA LTI SGAQPEDEAEY YCALWFSNH WVFGGGTKLTVL	1887
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1888
vlCDR2	GTN GRGS	1889
vlCDR3	ALWFSNH WV	1890
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.3.H4(S241P))	QAVVTQEP SLTVSPGGT VT LT CGS SSTGAVTTSNHAN WVQKPGQAFRGLIR GTN GRGSWTPARFSGSLLGGKAA LTI SGAQPEDEAEY YCALWFSNH WVFGGGTKLTVLQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKA DSSPVKAGVET TPPSKQSN NKYAASSYLS LTPEQWKS HRYSY QVTHEG STVEK TVAPTECS	1891

Фиг. 24W: CHA.9.560.4

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYFTFTNYGMN</u> WVRQAPGQGLEWMG <u>WINTYTG</u> EPYAQKFQGRVTMT LDTSTS TAYMELSSLRSED <u>TAVYYCSR</u> NGY <u>YVGM</u> DYWGQGLTVTVSS	1892
vhCDR1	GYFTFTNYGMN	1893
vhCDR2	WINTYTG	1894
vhCDR3	NGYVGM	1895
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.4.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYFTFTNYGMN</u> WVRQAPGQGLEWMG <u>WINTYTG</u> EPYAQKFQGRVTMT LDTSTS TAYMELSSLRSED <u>TAVYYCSR</u> NGY <u>YVGM</u> DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1896
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT <u>CGSSTGAVTTSNHAN</u> WVQKPGQAFRGLIR <u>GTNGRGS</u> GVPARFSGSLLGGKAA LTI SGAQPEDAEEYCALWFSNHWVFGGGTKLTVL	1897
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1898
vlCDR2	GTNGRGS	1899
vlCDR3	ALWFSNHWV	1900
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.4.H4(S241P))	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT <u>CGSSTGAVTTSNHAN</u> WVQKPGQAFRGLIR <u>GTNGRGS</u> GVPARFSGSLLGGKAA LTI SGAQPEDAEEYCALWFSNHWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1901

Фиг. 24X: CHA.9.560.5

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPY AQKFQGRFTFLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRNGY YVGM DYWGQGLTVTVSS	1902
vhCDR1	GYTFTNYGMN	1903
vhCDR2	WINTYTGEP	1904
vhCDR3	GNGY YVGM DY	1905
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.5.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPY AQKFQGRFTFLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRNGY YVGM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	1906
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHVWFVGGGKLTVL	1907
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1908
vlCDR2	GTNGRGS	1909
vlCDR3	ALWFSNHVW	1910
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.5.H4(S241P))	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHVWFVGGGKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1911

Фиг. 24Y: CHA.9.560.6

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFTNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFLDTSTS TAYLEISLRS EDTAVYYCSRNGYVVGMDYWGQGLTLTVSS	1912
vhCDR1	GYFTNYGMN	1913
vhCDR2	WINTYTGEPT	1914
vhCDR3	GNGYVVGMDY	1915
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.6.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFTNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFLDTSTS TAYLEISLRS EDTAVYYCSRNGYVVGMDYWGQGLTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1916
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNHANWVQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHVWVFGGGTKLTVL	1917
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1918
vlCDR2	GTNGRGS	1919
vlCDR3	ALWFSNHVWV	1920
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.6.H4(S241P))	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTTSNHANWVQKPGQAFRGLIRGTNGRGSGVPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHVWVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1921

Фиг. 24Z: CHA.9.560.7

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRNGNGYYVGM DYWGQGLTVTVSS	1922
vhCDR1	GYFTFTNYGMN	1923
vhCDR2	WINTYTGEPT	1924
vhCDR3	GNGYYVGM DY	1925
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.7.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTFLDTSTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSRNGNGYYVGM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV D HKPSNTKV D KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	1926
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHVWFVGGGKTLTVL	1927
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1928
vlCDR2	GTNNGRGS	1929
vlCDR3	ALWFSNHVW	1930
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.7.H4(S241P))	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNHANWVQQKPGQAFRGLIRGTNNGRGSWTPARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEYYCALWFSNHVWFVGGGKTLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1931

Фиг. 24AA: CHA.9.560.8

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTG EPY AQKFQGRFTFLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSR NGY YVGM MDY WGQGLTVTVSS	1932
vhCDR1	GYFTFTNYGMN	1933
vhCDR2	WINTYTG EP T	1934
vhCDR3	NGY Y VG MD Y	1935
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.560.8.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYFTFTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTG EPY AQKFQGRFTFLDASTS TAYLEISSLRSEDTAVYYCSR NGY YVGM MDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	1936
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QAVWTQEPSTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNHAN WVQQKPGQAFRGLIR GTNGRGS GV PARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEY YCALWFSNH WVFGGGTKLTVL	1937
vlCDR1	GSSTGAVTTSNHAN	1938
vlCDR2	GTNGRGS	1939
vlCDR3	ALWFSNH W V	1940
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.560.8.H4(S241P))	QAVWTQEPSTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTTSNHAN WVQQKPGQAFRGLIR GTNGRGS GV PARFSGSLLGGKAALTI SGAQPEDEAEY YCALWFSNH WVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS <hr/> SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1941

Фиг. 24АВ: СНА.9.546.1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	1942
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1943
vhCDR2	TISGGGTNTY	1944
vhCDR3	WLLSYAMDY	1945
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); СНА.9.546.1.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	1946
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGGGTKLEIK	1947
vlCDR1	RASQNINVWLT	1948
vlCDR2	KASNLHT	1949
vlCDR3	QQGQSYPYT	1950
Полноразмерная легкая цепь (СНА.9.546.1.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYKPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1951

Фиг. 24АС: СНА.9.547.1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	1952
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1953
vhCDR2	TISGGGTNTY	1954
vhCDR3	WLLSYAMDY	1955
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); СНА.9.547.1.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPVAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLSPGK	1956
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQININWVLTWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	1957
vlCDR1	RASQININWVLT	1958
vlCDR2	KASNLHT	1959
vlCDR3	QQGQSYPYT	1960
Полноразмерная легкая цепь (СНА.9.547.1.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQININWVLTWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAVQWVKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1961

Фиг. 24AD: CHA.9.547.2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	1962
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1963
vhCDR2	TISGGGTNTY	1964
vhCDR3	WLLSYAMDY	1965
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.547.2.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNWFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1966
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQGGQSYPYTFGQGTKLEIK	1967
vlCDR1	RASQNINVWLT	1968
vlCDR2	KASNLHT	1969
vlCDR3	QGGQSYPYT	1970
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.547.2.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQGGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1971

Фиг. 24AE: CHA.9.547.3

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIM</u> SWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSS	1972
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1973
vhCDR2	TISGGGTNTY	1974
vhCDR3	WLLSYAMDY	1975
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.547.3.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIM</u> SWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1976
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQININVWLTWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFRSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	1977
vlCDR1	RASQININVWLT	1978
vlCDR2	KASNLHT	1979
vlCDR3	QQGQSYPYT	1980
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.547.3.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQININVWLTWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFRSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1981

Фиг. 24AF: CHA.9.547.4

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	1982
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1983
vhCDR2	TISGGGTNTY	1984
vhCDR3	WLLSYAMDY	1985
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.547.4.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1986
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQININVWLTWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	1987
vlCDR1	RASQININVWLT	1988
vlCDR2	KASNLHT	1989
vlCDR3	QQGQSYPYT	1990
Полноразмерная легкая цепь CHA.9.547.4.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQININVWLTWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASNLHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1991

Фиг. 24AG: CHA.9.547.6

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	1992
vhCDR1	GFTFSSYIMS	1993
vhCDR2	TISGGGTNTY	1994
vhCDR3	WLLSYAMDY	1995
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.547.6.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	1996
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIK	1997
vlCDR1	RASQNINVWLT	1998
vlCDR2	KASKSHT	1999
vlCDR3	QQGQSYPYT	2000
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.547.6.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2001

Фиг. 24АН: СНА.9.547.7

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	2002
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2003
vhCDR2	TISGGGTNTY	2004
vhCDR3	WLLSYAMDY	2005
Полноразмерный HC (IgG4(S241P) для СНА.9.547.7.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSPGK	2006
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINIVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIK	2007
vlCDR1	RASQINIVWLT	2008
vlCDR2	KASKSHT	2009
vlCDR3	QQGQSYPYT	2010
Полноразмерная легкая цепь для СНА.9.547.7.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINIVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2011

Фиг. 24A1: CHA.9.547.8

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYY</u> ADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLVTVSS	2012
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2013
vhCDR2	TISGGGTNTY	2014
vhCDR3	WLLSYAMDY	2015
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.547.8.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYY</u> ADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLSPGK	2016
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITIC <u>RASQNINVWLT</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGGTKLEIK	2017
vlCDR1	RASQNINVWLT	2018
vlCDR2	KASKSHT	2019
vlCDR3	QQGQSYPYT	2020
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.547.8.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITIC <u>RASQNINVWLT</u> WYQQKPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2021

Фиг. 24A1: CHA.9.547.9

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	2022
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2023
vhCDR2	TISGGGTNTY	2024
vhCDR3	WLLSYAMDY	2025
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.547.9.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2026
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGGQGTKLEIK	2027
vlCDR1	RASQNINWLT	2028
vlCDR2	KASKSHT	2029
vlCDR3	QQGQSYPYT	2030
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.547.9.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLTWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	2031

Фиг. 24АК: CHA.9.541.1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSED TAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS	2032
vhCDR1	GYTITNYGMN	2033
vhCDR2	WINTYTGEP	2034
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2035
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.1.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSED TAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2036
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSK LASGIPARFSGSGSDFTLTISSL EPEDFAVYYCFQGS GYPLTFGQGTKLEIK	2037
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2038
vlCDR2	DTSK LAS	2039
vlCDR3	FQGS GYPLT	2040
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.1.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSK LASGIPARFSGSGSDFTLTISSL EPEDFAVYYCFQGS GYPLTFGQGTKLEIK RVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYLSSTLTLSKADY EKHK VYACEVTHQGL SSPVTKS FN RGEC	2041

Фиг. 24AL: CHA.9.541.3

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSED TA VVYCAR <u>GNGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSS	2042
vhCDR1	GYTITNYGMN	2043
vhCDR2	WINTYTGEPT	2044
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2045
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.3.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSED TA VVYCAR <u>GNGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2046
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLAGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKEIK	2047
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2048
vlCDR2	DTSKLAG	2049
vlCDR3	FQGSYPLT	2050
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.3.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLAGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2051

172/347

Фиг. 24AM: CHA.9.541.4

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSS	2052
vhCDR1	GYTITNYGMN	2053
vhCDR2	WINTYTGEP	2054
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2055
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.4.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2056
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIK	2057
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2058
vlCDR2	DTSKLAS	2059
vlCDR3	FQGSYPLT	2060
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.4.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2061

Фиг. 24AN CHA.9.541.5

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYTITNYGMN</u> WVRQAPGQGLEWMGW <u>WINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARG <u>GNGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSS	2062
vhCDR1	GYTITNYGMN	2063
vhCDR2	WINTYTGEPT	2064
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2065
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.5.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYTITNYGMN</u> WVRQAPGQGLEWMGW <u>WINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARG <u>GNGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPKDRLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSPGK	2066
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTM <u>SCGNGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLWIYD <u>TSKLAS</u> GVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCF <u>QGS</u> GYPLTFGQGTKLEIK	2067
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2068
vlCDR2	DTSKLAS	2069
vlCDR3	FQGSGYPLT	2070
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.5.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERVTM <u>SCGNGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLWIYD <u>TSKLAS</u> GVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCF <u>QGS</u> GYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2071

Фиг. 24АО: СНА.9.541.6

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSS	2072
vhCDR1	GYTITNYGMN	2073
vhCDR2	WINTYTGEPT	2074
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2075
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); СНА.9.541.6.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2076
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGLYPLTFGQGTKLEIK	2077
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2078
vlCDR2	DTSKLAS	2079
vlCDR3	FQGSGLYPLT	2080
Полноразмерная легкая цепь (СНА.9.541.6.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGLYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2081

Фиг. 24AP: CHA.9.541.7

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDVAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSS	2082
vhCDR1	GYTITNYGMN	2083
vhCDR2	WINTYTGEPT	2084
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2085
Полноразмерный HC (IgG4(S241P) CHA.9.541.7.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDVAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK	2086
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQKQPGQAPRLWIYDTSKLAGVPPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKEIK	2087
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2088
vlCDR2	DTSKLAG	2089
vlCDR3	FQGSYPLT	2090
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.7.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQKQPGQAPRLWIYDTSKLAGVPPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2091

Фиг. 24AQ: CHA.9.541.8

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISLRS EDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSS	2092
vhCDR1	GYTITNYGMN	2093
vhCDR2	WINTYTGEPT	2094
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2095
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.8.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISLRS EDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2096
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQKPGQAPRLWIYDTSK <u>LASG</u> VPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGS <u>GYPLT</u> FGQGTKLEIK	2097
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2098
vlCDR2	DTSK <u>LAS</u>	2099
vlCDR3	FQGS <u>GYPLT</u>	2100
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.8.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQKPGQAPRLWIYDTSK <u>LASG</u> VPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGS <u>GYPLT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2101

Фиг. 24AR: CHA.9.547.10

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLLVTVSS	2102
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2103
vhCDR2	TISGGGTNTY	2104
vhCDR3	WLLSYAMDY	2105
Полноразмерный HC для CHA.9.547.10.H4(S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMH EALHNHYTQKLSLSLSPGK	2106
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINNVWLSWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIK	2107
vlCDR1	RASQINNVWLS	2108
vlCDR2	KASKSHT	2109
vlCDR3	QQGQSYPYT	2110
Полноразмерная легкая цепь Для CHA.9.547.10.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINNVWLSWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2111

Фиг. 24AS: CHA.9.547.11

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSS	2112
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2113
vhCDR2	TISGGGTNTY	2114
vhCDR3	WLLSYAMDY	2115
Полноразмерный HC для CHA.9.547.11.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2116
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNINVWLSWYQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2117
vlCDR1	RASQNINVWLS	2118
vlCDR2	KASKSHT	2119
vlCDR3	QQGQSYPYT	2120
Полноразмерная легкая цепь Для CHA.9.547.11.H4(S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQNINVWLSWYQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2121

Фиг. 24АТ: CHA.9.547.12

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSS	2122
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2123
vhCDR2	TISGGGTNTY	2124
vhCDR3	WLLSYAMDY	2125
Полноразмерный HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2126
Для CHA.9.547.12.H4(S241P)		
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIK	2127
vlCDR1	RASQINVWLS	2128
vlCDR2	KASKSHT	2129
vlCDR3	QQGQSYPYT	2130
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2131
для CHA.9.547.12.H4(S241P)		

Фиг. 24AU: CHA.9.547.13

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN KN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSS	2132
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2133
vhCDR2	TISGGGTNTY	2134
vhCDR3	WLLSYAMDY	2135
Полноразмерный HC для CHA.9.547.13.H4(S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN KN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPKATKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2136
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQININWLSWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	2137
vlCDR1	RASQININWLS	2138
vlCDR2	KASKSHT	2139
vlCDR3	QQGQSYPYT	2140
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.13.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQININWLSWYQQKPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2141

Фиг. 24AV: CHA.9.543

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKAS <u>GYSFTGYTMN</u> WVRQSHGKNLEWLGL <u>LIFPYNGGTS</u> YNQNFKGKATLTVDTSS STAYMELLSLTSVDSAVYYCARGVRFALDYWGQGTSSVSVSS	2142
vhCDR1	GYSFTGYTMN	2143
vhCDR2	LIFPYNGGTS	2144
vhCDR3	GVRFALDY	2145
Полноразмерный HC для CHA.9.543.H4(S241P))	Гибридома мыши, последовательность не доступна	
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQTPLSLPVSGDQVSI <u>SCRSSQSLANSYGNTYLS</u> WYLHKPGQSPQLLIYEISNRFS <u>GVPDRFSGSGSGTDFTLN</u> ISTIKPEDLGMYYC <u>LQGTHQPWT</u> FGGGTKLEIK	2146
vlCDR1	RSSQSLANSYGNTYLS	2147
vlCDR2	EISNRFS	2148
vlCDR3	LQGTHQPWT	2149
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.543.H4(S241P))	Гибридома мыши, последовательность не доступна	

Фиг. 24AW: BM26 IgG1 мыши (BM26-M1) (WO2016/028656A1, клон 31C6)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	2150
vhCDR1	GYTFSSYV	2151
vhCDR2	IDPYNDGA	2152
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	2153
Полноразмерный HC	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTGLGLVKGYPPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWVPSSETVTCNVVAPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIKPKPKD VLTITLTPKVTGVVWDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAP IEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVN QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLNHHHTEKSLSHSPGK	2154
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFG TYQCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	2155
vlCDR1	EHIYSY	2156
vlCDR2	NAK	2157
vlCDR3	QHHFGSPLT	2158
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFG TYQCQHHFGSPLTFGAGTTLELKRAAAPTQVSIKPPSSEQLTSGGASVVCFLNMFYPKDINVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCETHKSTSTSPVKSFNREK	2159

Фиг. 24АХ: BM29 IgG1 мыши (BM29-M1) (US2016/0176963A1, клон 22G2)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVHLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYFFGVDVWGQGTTVTVSS	2160
vhCDR1	GGSVSSGIYY	2161
vhCDR2	IYSGST	2162
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYFFGVDV	2163
Полноразмерный HC	QVHLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYFFGVDVWGQGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFPEEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK	2164
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	2165
vlCDR1	QSVSSY	2166
vlCDR2	DAS	2167
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	2168
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCETHKSTSPIVKSFNRNEC	2169

Фиг. 24AY: CHA.9.541.3

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTG</u> EPITYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDТАVYYCARG <u>NGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSS	2170
vhCDR1	GYTITNYGMN	2171
vhCDR2	WINTYTGEP	2172
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2173
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.3.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTG</u> EPITYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDТАVYYCARG <u>NGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPPKDТLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHЕALHNHYTQKSLSLSPGK	2174
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCG <u>NGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLLIYDTSK <u>LASG</u> IPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCF <u>QGSGYPLT</u> FGQGTKLEIK	2175
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2176
vlCDR2	DTSK <u>LAS</u>	2177
vlCDR3	FQGSGYPLT	2178
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.3.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCG <u>NGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLLIYDTSK <u>LASG</u> IPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCF <u>QGSGYPLT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAVQWVKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2179

Фиг. 24AZ: CHA.9.541.4

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGW</u> WINTYTGEPYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSS	2180
vhCDR1	GYTITNYGMN	2181
vhCDR2	WINTYTGEP	2182
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2183
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.4.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGW</u> WINTYTGEPYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK	2184
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIK	2185
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2186
vlCDR2	DTSKLAG	2187
vlCDR3	FQGSYPLT	2188
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.4.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2189

Фиг. 24BA CHA.9.541.5

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSS	2190
vhCDR1	GYTITNYGMN	2191
vhCDR2	WINTYTGEPT	2192
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2193
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.5.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	2194
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIK	2195
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2196
vlCDR2	DTSKLAG	2197
vlCDR3	FQGSYPLT	2198
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.5.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2199

Фиг. 24BB: CHA.9.541.6

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARG <u>NGNPLGMDY</u> WGQGTLLVTVSS	2200
vhCDR1	GYTITNYGMN	2201
vhCDR2	WINTYTGEPT	2202
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2203
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.6.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARG <u>NGNPLGMDY</u> WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	2204
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCG <u>NGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLLIYDTSK <u>LAS</u> GIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCF <u>QGSGYPLT</u> FGQGTKLEIK	2205
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2206
vlCDR2	DTSK <u>LAS</u>	2207
vlCDR3	FQGSGYPLT	2208
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.6.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCG <u>NGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLLIYDTSK <u>LAS</u> GIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCF <u>QGSGYPLT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2209

Фиг. 24BC: CHA.9.541.7

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYTAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSS	2210
vhCDR1	GYTITNYGMN	2211
vhCDR2	WINTYTGEPY	2212
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2213
Полноразмерный HC (IgG4(S241P) CHA.9.541.7.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYTAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	2214
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGLYPLTFGQGTKLEIK	2215
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2216
vlCDR2	DTSKLAG	2217
vlCDR3	FQGSGLYPLT	2218
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.7.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSGLYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2219

Фиг. 24BD: CHA.9.541.8

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLLVTVSS	2220
vhCDR1	GYTITNYGMN	2221
vhCDR2	WINTYTGEPT	2222
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2223
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.8.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2224
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTM SCGNGNPLGMDY WYQQKPGQAPRLWIYD TSK LASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGS GYPLT FGQG TKLEIK	2225
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2226
vlCDR2	DTSK LAS	2227
vlCDR3	FQGS GYPLT	2228
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.8.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERVTM SCGNGNPLGMDY WYQQKPGQAPRLWIYD TSK LASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGS GYPLT FGQG TKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPR AKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSK DSTYLS STLTLSKADY EKKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	2229

Фиг. 24BE: CHA.9.547.10

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYY</u> ADSVKGRFTISR DNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGT ₁ LVTVSS	2230
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2231
vhCDR2	TISGGGTNTY	2232
vhCDR3	WLLSYAMDY	2233
Полноразмерный HC для CHA.9.547.10.H4(S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYY</u> ADSVKGRFTISR DNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGT ₁ LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT ₁ TKTYTCNV ₁ DKHPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK ₁ TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ₁ TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV ₁ MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2234
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINIVWLSWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFRSGSGSGTDFTL TISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQG ₁ GTKLEIK	2235
vlCDR1	RASQINIVWLS	2236
vlCDR2	KASKSHT	2237
vlCDR3	QQGQSYPYT	2238
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.10.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQINIVWLSWYQQKPKGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFRSGSGSGTDFTL TISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQG ₁ GTKLEIKRTVAAPS ₁ VFIFPPSDEQLKSGTASV ₁ VCLLNNFY ₁ PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK ₁ DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV ₁ THQGLSPV ₁ TKSFNRGEC	2239

Фиг. 24BF: CHA.9.547.11

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLVTVSS	2240
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2241
vhCDR2	TISGGGTNTY	2242
vhCDR3	WLLSYAMDY	2243
Полноразмерный HC для CHA.9.547.11.H4 (S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2244
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQININVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	2245
vlCDR1	RASQININVWLS	2246
vlCDR2	KASKSHT	2247
vlCDR3	QQGQSYPYT	2248
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.11.H4 (S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQININVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2249

Фиг. 24BG

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:10 из US2017281764)	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAFISSGSS SIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTSVTVSS	2250
vhCDR1 (SEQ ID NO:11 из US2017281764)	NFGMH	2251
vhCDR2 (SEQ ID NO:12 из US2017281764)	FISSGSSSIYYADTVKG	2252
vhCDR3 (SEQ ID NO:13 из US2017281764)	MRLDYYAMDY	2253
Легкая цепь (SEQ ID NO:14 из US2017281764)	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIPS RFSGSGSGTDFLTLSLEPEDFAMYYCQHQHNEYPWTFGGGKLEIK	2254
vLCDR1 (SEQ ID NO:15 из US2017281764)	RASKSISKYLA	2255
vLCDR2 (SEQ ID NO:16 из US2017281764)	SGSTLQS	2256
vLCDR3 (SEQ ID NO:17 из US2017281764)	QQHNEYPWT	2257

193/347

Фиг. 24BH

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:18 из US2017281764)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNG GTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWG QGTSVTVSS	2258
vhCDR1 (SEQ ID NO:19 из US2017281764)	EYTMH	2259
vhCDR2 (SEQ ID NO:20 из US2017281764)	GINPNNGGTSYNQKFKG	2260
vhCDR3 (SEQ ID NO:21 из US2017281764)	PGWYNYAMDY	2261
Легкая цепь (SEQ ID NO:22 из US2017281764)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYT GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYHCQQHYITPWTFGGGTKLEIK	2262
vLCDR1 (SEQ ID NO:23 из US2017281764)	KASQGVSTAVA	2263
vLCDR2 (SEQ ID NO:24 из US2017281764)	SASYRYT	2264
vLCDR3 (SEQ ID NO:25 из US2017281764)	QQHYITPWT	2265

194/347

Фиг. 24BI

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:26 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSCAASGFAFSDYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISDGGY NTYYPDTVKGFRFTISRDNANTLYLQMSLSEDTAIYYCARQILLRYYFDYWGQGT TLTVSS	2266
vhCDR1 (SEQ ID NO:27 из US2017281764)	DYDMS	2267
vhCDR2 (SEQ ID NO:28 из US2017281764)	YISDGGYNTYYPDTVKG	2268
vhCDR3 (SEQ ID NO:29 из US2017281764)	QILLRYYFDY	2269
Легкая цепь (SEQ ID NO:30 из US2017281764)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMTCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYHSPWTFGGGTKLEIK	2270
vLCDR1 (SEQ ID NO:31 из US2017281764)	KSSQSLLYSSNQKNYLA	2271
vLCDR2 (SEQ ID NO:32 из US2017281764)	WASTRES	2272
vLCDR3 (SEQ ID NO:33 из US2017281764)	QQYHSPWT	2273

195/347

Фиг. 24B]

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:35 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMTVSS	2274
Легкая цепь (SEQ ID NO:37 из US2017281764)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK	2275

196/347

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:34 из US2017281764)	MDSRLNLVFLVLILKGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMTVSS	2276
Легкая цепь (SEQ ID NO:36 из US2017281764)	MRFQVQVLGLLLLWISGAQC DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIK	2277

Фиг. 24ВК

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; см. также, WO2016011264)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:15 из WO2015009856)	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVF YADAVRGRFTISRDNANKLLFLQMNDLKSEDAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGLVT VSS	2278
vhCDR1 (SEQ ID NO:4 из WO2015009856)	GFTFSSFTMH	2279
vhCDR2 (SEQ ID NO:5 из WO2015009856)	FIRSGSGIVFYADAVRG	2280
vhCDR3 (SEQ ID NO:6 из WO2015009856)	RPLGHNTFDS	2281
Легкая цепь (SEQ ID NO:13 из WO2015009856)	DIVMTQSPSSLAIVSPGKVTMTCKSSQSLYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASI RFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTISVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGDKLEIKR	2282
vLCDR1 (SEQ ID NO:1 из WO2015009856)	KSSQSLYSGVKENLLA	2283
vLCDR2 (SEQ ID NO:2 из WO2015009856)	ASIRFT	2284
vLCDR3 (SEQ ID NO:3 из WO2015009856)	QQGINNPLT	2285

197/347

Фиг. 24BL

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; см. также, WO2016011264)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:16 из WO2015009856)	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTS YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRGRFYAMDYWGQGTSVT VSS	2286
vhCDR1 (SEQ ID NO:10 из WO2015009856)	GYSFTGHLMN	2287
vhCDR2 (SEQ ID NO:11 из WO2015009856)	LIIPYNGGTSYNQKFKG	2288
vhCDR3 (SEQ ID NO:12 из WO2015009856)	GLRGRFYAMDY	2289
Легкая цепь (SEQ ID NO:14 из WO2015009856)	DVVLTTQTPLSLSVSFGDQVVISCRSSQSLVNSYGNLFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK	2290
vLCDR1 (SEQ ID NO:7 из WO2015009856)	RSSQSLVNSYGNLFLS	2291
vLCDR2 (SEQ ID NO:8 из WO2015009856)	GISNRFS	2292
vLCDR3 (SEQ ID NO:9 из WO2015009856)	LQGTHQPPT	2293

Фиг. 24ВМ

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT										
Ab	VH	CDR-H1 ¹ (SEQ ID NOS 2294-2298)	CDR-H2 ² (SEQ ID NOS 2299-2303)	CDR-H3 ³ (SEQ ID NOS 2304-2308)	Белок VH (SEQ ID NOS 2309-2313)	VL	CDR-L1 ⁴ (SEQ ID NOS 2314-2318)	CDR-L2 ⁵ (SEQ ID NOS 2319-2323)	CDR-L3 ⁶ (SEQ ID NOS 2324-2328)	Белок VL (SEQ ID NOS 2329-2333)
MAB1 -IgG4	VH 4-39	GSITSSS YYWG (SEQ ID NO 48)	SIYYSG ATFYN (SEQ ID NO 36)	ARDAN YYGSA (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPELTLTCTVS GGSITSSSYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGATFYNPPLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTIVSS (SEQ ID NO 4)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTISLLEP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB2 -IgG4	VH 4-39	GSISSSK YYWG (SEQ ID NO 49)	SIYYSG STFYN (SEQ ID NO 37)	ARDAN YYGSA (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPELTLTCTVS GGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTFYNPPLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTIVSS (SEQ ID NO 5)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTISLLEP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB3 -IgG4	VH 4-39	GSISSTS HYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSG STFYN (SEQ ID NO 37)	ARDAN YYGSA (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPELTLTCTVS GGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTFYNPPLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTIVSS (SEQ ID NO 6)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTISLLEP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MAB4 -IgG4	VH 4-39	GSISSTS HYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSG STFYN (SEQ ID NO 37)	ARDAN YYGGA (SEQ ID NO 30)	QLQLQESGPGLVKPELTLTCTVS GGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTFYNPPLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTIVSS (SEQ ID NO 7)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTISLLEP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)
MARS -IgG4	VH 4-39	GSISSTS HYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSG STFYN (SEQ ID NO 38)	ARDAN YYGSA (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPELTLTCTVS GGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTFYNPPLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTIVSS (SEQ ID NO 8)	VK3-11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSDFTLTISLLEP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)

199/347

¹ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

² Согласно системе нумерации Кабата.

³ Согласно системе нумерации IMGT.

⁴ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

⁵ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

⁶ Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24BN

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT										
Ab	VH GL	CDR- H1 ⁷ (SEQ ID NOS 2334- 2338)	CDR- H2 ⁸ (SEQ ID NOS 2339- 2343)	CDR- H3 ⁹ (SEQ ID NOS 2344- 2348)	Белок VH (SEQ ID NOS 2349-2353)	VL GL	CDR- L1 ¹⁰ (SEQ ID NOS 2354- 2358)	CDR- L2 ¹¹ (SEQ ID NOS 2359- 2363)	CDR-L3 L2 ¹² (SEQ ID NOS 2364- 2368)	Белок VL (SEQ ID NOS 2369-2373)
MAB6 -IgG4	VH 4- 39	GSIESGS YYWG (SEQ ID NO 51)	SIYYSG GTYYN (SEQ ID NO 39)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVS GGSIYESGYYWGWRQPPGKGLEWI GSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTNLKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO 9)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB7 -IgG4	VH 4- 31	GSIESG VYYWG (SEQ ID NO 52)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIYESGYYWGWRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTNLKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO 10)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB8 -IgG4	VH 4- 39	GSIASGS YYWG (SEQ ID NO 53)	SIYYSG QTYYN (SEQ ID NO 41)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVS GGSIASGSYYWGWRQPPGKGLEWI GSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTNLKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO 11)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB9 -IgG4	VH 4- 31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIYESGLYYWGWRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTNLKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO 12)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB1 0-IgG4	VH 4- 31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL ALNKRS FDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIYESGLYYWGWRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLALNKRSFDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO 13)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 26)

200/347

⁷ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.⁸ Согласно системе нумерации Кабата.⁹ Согласно системе нумерации IMGT.¹⁰ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.¹¹ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.¹² Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24B0

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT										
Ab		CDR-H1 ¹³ (SEQ ID NOS 2374-2378)	CDR-H2 ¹⁴ (SEQ ID NOS 2379-2383)	CDR-H3 ¹⁵ (SEQ ID NOS 2384-2388)	Белок VH (SEQ ID NOS 2389-2393)	VL GL	CDR-L1 ¹⁶ (SEQ ID NOS 2394-2398)	CDR-L2 ¹⁷ (SEQ ID NOS 2399-2403)	CDR-L3 ¹⁸ (SEQ ID NOS 2404-2408)	Белок VL (SEQ ID NOS 2409-2413)
MAB1 1-IgG4	VH 4-31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL ALNKRS (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVS GGSIYESGLYYWG WIRQPPGKGLEWI FDI (SEQ ID NO 32) KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD GVLALNKRSFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 14)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB1 2-IgG4	VH 4-31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL ALNKRS (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTAS GGSIYESGLYYWG WIRQPPGKGLEWI FDI (SEQ ID NO 32) KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD GVLALNKRSFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 15)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB1 3-IgG4	VH 1-46	YTFGNY YMH (SEQ ID NO 58)	IINPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO 42)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFGNYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCA RGGRTTWIGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 16)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATISVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 4-IgG4	VH 1-46	YTFPAY YMH (SEQ ID NO 59)	IINPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO 42)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFPAYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCA RGGRTTWIGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 17)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 5-IgG4	VH 1-46	YTFREY YMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIG LTSYA RKFQ (SEQ ID NO 43)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFREYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTR DTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCA RGGRTTWIGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 18)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)

201/347

¹³ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

¹⁴ Согласно системе нумерации Кабата.

¹⁵ Согласно системе нумерации IMGT.

¹⁶ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

¹⁷ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

¹⁸ Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24BP

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Ab	VH	CDR-H1 ¹⁹ (SEQ ID NOS 2414-2419)	CDR-H2 ²⁰ (SEQ ID NOS 2420-2425)	CDR-H3 ²¹ (SEQ ID NOS 2426-2431)	Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT					
					Белок VH (SEQ ID NOS 2432-2437)	V L G L	CDR-L1 ²² (SEQ ID NOS 2438-2443)	CDR-L2 ²³ (SEQ ID NOS 2444-2449)	CDR-L3 ²⁴ (SEQ ID NOS 2450-2455)	Белок VL (SEQ ID NOS 2456-2461)
MAB1 6-IgG4	VH 1-46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGL TSYARK FQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT FREYYMHVWRQAPGGLEWMGHINPSIGL TSYARKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSL RSEDVAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 19)	V K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV YYCQQYVWVWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 7-IgG4	VH 1-46	YTFPA YYIH (SEQ ID NO 61)	IINPSLG LTSYAR KFQG (SEQ ID NO 44)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT FPAYYIHVWRQAPGGLEWMGHINPSLGL TSYARKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSL RSEDVAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 20)	V K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV YYCQQYVWVWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 8-IgG4	VH 1-46	YTFPA YYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLG LTSYAR KFQG (SEQ ID NO 44)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT FPAYYMHVWRQAPGGLEWMGHINPSLGL LTSYARKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSL LRSEDVAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO 21)	V K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVVW PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV YYCQQYVWVWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 9-IgG4	VH 1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	VINPSM GATSYA YLDY (SEQ ID NO 45)	ARLHVS GSYYPA (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT FTSHYMGVWRQAPGGLEWMGVINPSM GATSYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYME LSSLRSEDVAVYYCARLHVSGSYYPAYLD YWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO 22)	V K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV VYYCQQYIVFPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB2 0-IgG4	VH 1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYAQ KFQG (SEQ ID NO 46)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT FTSHYMGVWRQAPGGLEWMGHINPSMG ATSYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSL LASEDVAVYYCARLHVSGSYYPAYLDY WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO 23)	V K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV VYYCQQYIVFPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB2 1-IgG4	VH 1-46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYTQ KFRG (SEQ ID NO 47)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYT FTSHYMGVWRQAPGGLEWMGHINPSMG ATSYTQKFRGRVTMTRDTSSTVYMESSL LASEDVAVYYCARLHVSGSYYPAYLDY WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO 24)	V K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV VYYCQQYIVFPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 28)

202/347

¹⁹ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

²⁰ Согласно системе нумерации Кабата.

²¹ Согласно системе нумерации IMGТ.

²² Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

²³ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

²⁴ Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGТ.

Фиг. 24BQ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:7 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGSSIASDYWG WIRKFPGNKMEWMGFITYSGSTSY NPSLKSRI SITRDTSKNQFFLQLHSVTTDDTATYSCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGP GTMVTVSS	2462
vhCDR1 (SEQ ID NO:1 из WO2016028656)	SDYWG	2463
vhCDR2 (SEQ ID NO:2 из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2464
vhCDR3 (SEQ ID NO:3 из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2465
Легкая цепь (SEQ ID NO:8 из WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLG EAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFCQQYYSGWTFGGGKVELK	2466
vLCDR1 (SEQ ID NO:4 из WO2016028656)	KASQSIHKNLA	2467
vLCDR2 (SEQ ID NO:5 из WO2016028656)	YANSLQT	2468
vLCDR3 (SEQ ID NO:6 из WO2016028656)	QQYYSGWT	2469

203/347

Фиг. 24BR

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:9 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2470
vhCDR1 (WO2016028656)	DYWG	2471
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2472
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2473

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:10 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2474
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2475
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2476
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2477

204/347

Фиг. 24BS

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:11 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSISSDYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQGT MVTVSS	2478
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2479
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNP SLKS	2480
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2481

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:12 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSISSDYWG WIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYN PSLKS RITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQG TMVTVSS	2482
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2483
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNP SLKS	2484
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2485

205/347

Фиг. 24BT

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:13 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGGQ TMVTVSS	2486
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2487
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2488
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2489

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:14 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGGQT MVTVSS	2490
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2491
vhCDR2 из WO2016028656)	GFITYSGSTSYNPSLKS	2492
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2493

206/347

Фиг. 24BU

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:15 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSISSDYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLH SVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2494
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2495
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2496
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2497

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:16 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSISSDYWG WIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYNP PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLH SVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT TMVTVSS	2498
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2499
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2500
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2501

207/347

Фиг. 24BV

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:17 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSIDYWGWRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2502
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2503
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2504
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2505

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:18 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSIDYWGWRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGTMTVTVSS	2506
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2507
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2508
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2509

208/347

Фиг. 24BW

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:19 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRLTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS	2510
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2511
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2512
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2513

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:20 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFI TYSGSTSYNPSLKSRLTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS	2514
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2515
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2516
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2517

209/347

Фиг. 24ВХ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:21 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2518
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2519
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2520
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2521

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:22 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2522
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2523
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2524
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2525

210/347

Фиг. 24ВУ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:37 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSSAS	2526
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2527
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2528
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2529

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:38 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2530
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2531
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2532
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2533

Фиг. 24BZ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:39 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIRKPPGKLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQG TMVTVSS	2534
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2535
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2536
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2537

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:40 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIRQPPGKLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQG TMVTVSS	2538
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2539
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2540
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2541

212/347

Фиг. 24СА: СНА.9.541.3

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTITNYGMN WVRQAPGQGLEWMGW WINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSED AVYYCARGNGNPLGMDY WGQGLVTVSS	2542
vhCDR1	GYTITNYGMN	2543
vhCDR2	WINTYTGEPT	2544
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2545
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); СНА.9.541.3.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTITNYGMN WVRQAPGQGLEWMGW WINTYTGEPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSED AVYYCARGNGNPLGMDY WGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK	2546
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC GNGNPLGMDY WYQQKPGQAPRLLIYDTSK LAS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCF QGS GYPLTFGQGTKLEIK	2547
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2548
vlCDR2	DTSK LAS	2549
vlCDR3	F QGS GYPLT	2550
Полноразмерная легкая цепь (СНА.9.541.3.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC GNGNPLGMDY WYQQKPGQAPRLLIYDTSK LAS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCF QGS GYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2551

Фиг. 24СВ: СНА.9.541.4

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSED TA VVYVCARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSS	2552
vhCDR1	GYTITNYGMN	2553
vhCDR2	WINTYTGPT	2554
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2555
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); СНА.9.541.4.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGPTYAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYMESSLRSED TA VVYVCARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTS GVHT FAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGKTYTCNV DK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD ED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2556
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGS GY PLTFGQGTKLEIK	2557
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2558
vlCDR2	DTSKLAS	2559
vlCDR3	FQGS GY PLT	2560
Полноразмерная легкая цепь (СНА.9.541.4.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGS GY PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	2561

Фиг. 24СС ЧА.9.541.5

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYTITNYGMN</u> WVRQAPGQGLEWMGW <u>WINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYME <u>LSLR</u> SEDTAVYYCARG <u>NGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSS	2562
vhCDR1	GYTITNYGMN	2563
vhCDR2	WINTYTGEPT	2564
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2565
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); ЧА.9.541.5.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYTITNYGMN</u> WVRQAPGQGLEWMGW <u>WINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTMTLDTSTS TVYME <u>LSLR</u> SEDTAVYYCARG <u>NGNPLGMDY</u> WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVTSSSLGKTYTCNVDPKPKSTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2566
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTM <u>SCGNGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLWYD <u>TSK</u> LASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCF <u>QGS</u> GYPLTFGQGTKLEIK	2567
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2568
vlCDR2	DTSK <u>L</u> AS	2569
vlCDR3	FQGS <u>G</u> YPLT	2570
Полноразмерная легкая цепь (ЧА.9.541.5.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERVTM <u>SCGNGNPLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLWYD <u>TSK</u> LASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCF <u>QGS</u> GYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	2571

215/347

Фиг. 24CD: CHA.9.541.6

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGN <u>PLGMDY</u> WGQGTLLTVSS	2572
vhCDR1	GYTITNYGMN	2573
vhCDR2	WINTYTGEPT	2574
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2575
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.6.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMN <u>WVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPT</u> YAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGN <u>PLGMDY</u> WGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHQLDNLNGKEYCKKVS KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2576
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGN <u>PLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLLIYD <u>TSKLAS</u> GIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGS <u>GYPLT</u> FGQGTKLEIK	2577
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2578
vlCDR2	DTSKLAS	2579
vlCDR3	FQGS <u>GYPLT</u>	2580
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.6.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGN <u>PLGMDY</u> WYQQKPGQAPRLLIYD <u>TSKLAS</u> GIPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGS <u>GYPLT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2581

216/347

Фиг. 24СЕ: СНА.9.541.7

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGGQGLTVTVSS	2582
vhCDR1	GYTITNYGMN	2583
vhCDR2	WINTYTGEP	2584
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2585
Полноразмерный HC (IgG4(S241P) СНА.9.541.7.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGGLEWMGWINTYTGEPYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2586
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIK	2587
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2588
vlCDR2	DTSKLAG	2589
vlCDR3	FQGSYPLT	2590
Полноразмерная легкая цепь (СНА.9.541.7.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVPARFSGSGSGTDYTLTISSL EPEDFAVYYCFQGSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2591

217/347

Фиг. 24CF: CHA.9.541.8

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLLTVSS	2592
vhCDR1	GYTITNYGMN	2593
vhCDR2	WINTYTGEPT	2594
vhCDR3	GNGNPLGMDY	2595
Полноразмерный HC (IgG4(S241P); CHA.9.541.8.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTITNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYAQKFQGRFTITLDTSTS TVYLEISSLRSEDTAVYYCARGNGNPLGMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK	2596
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVTPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTLEIK	2597
vlCDR1	GNGNPLGMDY	2598
vlCDR2	DTSKLAG	2599
vlCDR3	FQGSGYPLT	2600
Полноразмерная легкая цепь (CHA.9.541.8.H4(S241P))	EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCGNGNPLGMDYWYQQKPGQAPRLWIYDTSKLAGVTPARFSGSGSGTDYTLTISSM EPEDFAVYYCFQGSGYPLTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTLSLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	2601

Фиг. 24CG: CHA.9.547.10

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNK N TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSS	2602
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2603
vhCDR2	TISGGGTNTY	2604
vhCDR3	WLLSYAMDY	2605
Полноразмерный HC для CHA.9.547.10.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNK N TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2606
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIK	2607
vlCDR1	RASQNINWLS	2608
vlCDR2	KASKSHT	2609
vlCDR3	QQGQSYPYT	2610
Полноразмерная легкая цепь Для CHA.9.547.10.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSY</u> PYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2611

Фиг. 24СН: CHA.9.547.11

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYIM SWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WLLSYAMDY WGQGT LVTVSS	2612
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2613
vhCDR2	TISGGGTNTY	2614
vhCDR3	WLLSYAMDY	2615
Полноразмерный HC для CHA.9.547.11.H4(S241 P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYIM SWVRQAPGKGLEWVSTISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK WLLSYAMDY WGQGT LVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	2616
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TTCRASQ NIN VWLSWY QKPGKAPK LLIYKASKSHT GVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC QQGQSY PYTFGQGT KLEIK	2617
vlCDR1	RASQ NINWLS	2618
vlCDR2	KASKSHT	2619
vlCDR3	QQGQSY PYT	2620
Полноразмерная легкая цепь Для CHA.9.547.11.H4(S241 P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRI TTCRASQ NIN VWLSWY QKPGKAPK LLIYKASKSHT GVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYC QQGQSY PYTFGQGT KLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLL NNFY PREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSK STYLS STLTLSKADY EKKH VYACEV THQGL SSPVTK SFNR GEC	2621

220/347

Фиг. 24C1: CHA.9.547.12

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN N TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLLVTVSS	2622
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2623
vhCDR2	TISGGGTNTY	2624
vhCDR3	WLLSYAMDY	2625
Полноразмерный HC Для CHA.9.547.12.H4(S241 P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDN N TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK	2626
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQINIVWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2627
vlCDR1	RASQINIVWLS	2628
vlCDR2	KASKSHT	2629
vlCDR3	QQGQSYPYT	2630
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.12.H4(S241 P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQINIVWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2631

Фиг. 24CJ: CHA.9.547.13

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNK N TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSS	2632
vhCDR1	GFTFSSYIMS	2633
vhCDR2	TISGGGTNTY	2634
vhCDR3	WLLSYAMDY	2635
Полноразмерный HC для CHA.9.547.13.H4(S241P)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNK N TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKLSLSLSPGK	2636
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQINIVWLSWYQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	2637
vlCDR1	RASQINIVWLS	2638
vlCDR2	KASKSHT	2639
vlCDR3	QQGQSYPYT	2640
Полноразмерная легкая цепь для CHA.9.547.13.H4(S241P)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQINIVWLSWYQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFRSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	2641

Фиг. 24СК: СНА.9.543

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVRQSHGKNLEWLGLIFPYNGGTSYNQNFKGKATLTVDTSSSTAY MELLSLTSVDSAVYYCARGVRFALDYWGQGTSVSVSS	2642
vhCDR1	GYSFTGYTMN	2643
vhCDR2	LIFPYNGGTS	2644
vhCDR3	GVRFALDY	2645
Полноразмерный HC для СНА.9.543.H4(S2 41P))	Гибридома мыши, последовательность не доступна	
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DVVMTQTPLSLPVSGDQVSISSQSLANSYGNTYLSWYLHKPGQSPQLLIYEISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLNISTIKP EDLGMYYCLQGTHQPWTFGGGTKLEIK	2646
vlCDR1	RSSQSLANSYGNTYLS	2647
vlCDR2	EISNRFS	2648
vlCDR3	LQGTHQPWT	2649
Полноразмерная легкая цепь для СНА.9.543.H4(S2 41P))	Гибридома мыши, последовательность не доступна	

Фиг. 24CL: BM26 IgG1 мыши (BM26-M1) (WO2016/028656A1, клон 31C6)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTTVSS	2650
vhCDR1	GYTFSSYV	2651
vhCDR2	IDPYNDGA	2652
vhCDR3	ARGGPYGWYFDV	2653
Полноразмерный HC	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSKSSSTAY MELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGLSISGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWVPSSETVTCNVAHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKD VLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWVVDDEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAP IEKTISKTKGRPKAPQVYTIPTPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVN QKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK	2654
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHFGSPLTFGAGTTLELK	2655
vlCDR1	EHIYSY	2656
vlCDR2	NAK	2657
vlCDR3	QHFGSPLT	2658
Полноразмерная легкая цепь	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG TYYCQHFGSPLTFGAGTTLELKRADAAPTVISIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDIINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDYSTYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCSEATHKTSPIVKSFNREK	2659

Фиг. 24СМ: ВМ29 IgG1 мыши (ВМ29-М1) (US2016/0176963А1, клон 22G2)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVHLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYFFGVDVWGQGTTVTVSS	2660
vhCDR1	GGSVSSGIYY	2661
vhCDR2	IYYSGST	2662
vhCDR3	ARDYYVSGNYYNVDYFFGVDV	2663
Полноразмерный HC	QVHLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGKGLEWIGIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYFFGVDVWGQGTTVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF PPKPKDVLITLTPKVTCVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNS AAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVY SKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNNHTEKLSLHSPGK	2664
Варибельный домен легкой цепи (vl)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIK	2665
vlCDR1	QSVSSY	2666
vlCDR2	DAS	2667
vlCDR3	QQRSNWPPLFT	2668
Полноразмерная легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVY YCQQRSNWPPLFTFGPGTKVDIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDYSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCETHKTSTSPIVKSFNREK	2669

Фиг. 24CN

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:10 из US2017281764)	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAFISSGSS SIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARMRLDYYAMDYWGQ GTSVTVSS	2670
vhCDR1 (SEQ ID NO:11 из US2017281764)	NFGMH	2671
vhCDR2 (SEQ ID NO:12 из US2017281764)	FISSGSSSIYYADTVKG	2672
vhCDR3 (SEQ ID NO:13 из US2017281764)	MRLDYYAMDY	2673
Легкая цепь (SEQ ID NO:14 из US2017281764)	DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPQKTNKLLIYSGSTLQSGIPS RFSGSGSGTDFTLTISLPEPDMYYCQQHNEYPTFGGGTKLEIK	2674
vLCDR1 (SEQ ID NO:15 из US2017281764)	RASKSISKYLA	2675
vLCDR2 (SEQ ID NO:16 из US2017281764)	SGSTLQS	2676
vLCDR3 (SEQ ID NO:17 из US2017281764)	QQHNEYPT	2677

226/347

Фиг. 24С0

Из US20170281764 (JN Bioscieces)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:18 из US2017281764)	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVQSHGKNLEWIGGINPNNG GTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDDSAVYYCARPGWYNYAMDYWG QGTSVTVSS	2678
vhCDR1 (SEQ ID NO:19 из US2017281764)	EYTMH	2679
vhCDR2 (SEQ ID NO:20 из US2017281764)	GINPNNGGTSYNQKFKG	2680
vhCDR3 (SEQ ID NO:21 из US2017281764)	PGWYNYAMDY	2681
Легкая цепь (SEQ ID NO:22 из US2017281764)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVNITCKASQGVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYT GVPDRFTGSGSGTDFTFITSSVQAEDLAVYHCQQHYITPWTFGGGTKLEIK	2682
vlCDR1 (SEQ ID NO:23 из US2017281764)	KASQGVSTAVA	2683
vlCDR2 (SEQ ID NO:24 из US2017281764)	SASYRYT	2684
vlCDR3 (SEQ ID NO:25 из US2017281764)	QQHYITPWT	2685

227/347

Фиг. 24СР

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:26 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFAFSDYDMSWVRQTPEKRLEWVAYISDGGY NTYYPDTVKG RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAIYYCARQILLRYYFDYWGQGT TLTVSS	2686
vhCDR1 (SEQ ID NO:27 из US2017281764)	DYDMS	2687
vhCDR2 (SEQ ID NO:28 из US2017281764)	YISDGGYNTYYPDTVKG	2688
vhCDR3 (SEQ ID NO:29 из US2017281764)	QILLRYYFDY	2689
Легкая цепь (SEQ ID NO:30 из US2017281764)	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMTCKSSQSLLYSSNQKNYLA WYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVKAEDLAVYYCQQYHSYPWTFGGGKLEIK	2690
vICDR1 (SEQ ID NO:31 из US2017281764)	KSSQSLLYSSNQKNYLA	2691
vICDR2 (SEQ ID NO:32 из US2017281764)	WASTRES	2692
vICDR3 (SEQ ID NO:33 из US2017281764)	QQYHSYPWT	2693

228/347

Фиг. 24CQ

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:35 из US2017281764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNFGMHWVRQAPGK GLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMTVSS	2694
Легкая цепь (SEQ ID NO:37 из US2017281764)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLA WYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGKVEIK	2695

229/347

Из US20170281764 (JN Biosciences)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:34 из US2017281764)	MDSRLNLVFLVLILKGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARMRLDYYAMDYWGQGTMTVSS	2696
Легкая цепь (SEQ ID NO:36 из US2017281764)	MRFQVQVLGLLLLWISGAQC DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSISKYLA WYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGKVEIK	2697

Фиг. 24CR

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; см. также, WO2016011264)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:15 из WO2015009856)	EVQLVESGGGLTQP GKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRSGSGIVF YADAVRGRFTISRDN AKNLLFLQMNDLKSEDTAMY YCARRPLGHNTFDSWGQGLVT VSS	2698
vhCDR1 (SEQ ID NO:4 из WO2015009856)	GFTFSSFTMH	2699
vhCDR2 (SEQ ID NO:5 из WO2015009856)	FIRSGSGIVFYADAVRG	2700
vhCDR3 (SEQ ID NO:6 из WO2015009856)	RPLGHNTFDS	2701
Легкая цепь (SEQ ID NO:13 из WO2015009856)	DIVMTQSPSSLA VSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLLIYYASI RFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGDKLEIKR	2702
vlCDR1 (SEQ ID NO:1 из WO2015009856)	KSSQSLYYSGVKENLLA	2703
vlCDR2 (SEQ ID NO:2 из WO2015009856)	ASIRFT	2704
vlCDR3 (SEQ ID NO:3 из WO2015009856)	QQGINNPLT	2705

230/347

Фиг. 24C5

Из WO2015009856 (GENENTECH, INC. и F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; см. также, WO2016011264)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:16 из WO2015009856)	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKNLEWIGLIIPYNGGTS YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYFCSRGLRGRFYAMDYWGQGTSVT VSS	2706
vhCDR1 (SEQ ID NO:10 из WO2015009856)	GYSFTGHLMN	2707
vhCDR2 (SEQ ID NO:11 из WO2015009856)	LIIPYNGGTSYNQKFKG	2708
vhCDR3 (SEQ ID NO:12 из WO2015009856)	GLRGRFYAMDY	2709
Легкая цепь (SEQ ID NO:14 из WO2015009856)	DVVLVTQTPLSLSVSFGDQVSISSQSLVNSYGNTFLSWYLHKPGQSPQLLIFGISNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMYYCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK	2710
vlCDR1 (SEQ ID NO:7 из WO2015009856)	RSSQSLVNSYGNTFLS	2711
vlCDR2 (SEQ ID NO:8 из WO2015009856)	GISNRFS	2712
vlCDR3 (SEQ ID NO:9 из WO2015009856)	LQGTHQPPT	2713

Фиг. 24СТ

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Ab	VH GL	CDR- H1 ²⁵ (SEQ ID NOS			CDR- H2 ²⁶ (SEQ ID NOS			CDR- H3 ²⁷ (SE Q ID NOS			Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT		
		2714- 2718)	2719- 2723)	2724- 2728)	Белок VH (SEQ ID NOS 2729-2733)	VL GL	CDR- L1 ²⁸ (SEQ ID NOS	CDR- L2 ²⁹ (SEQ ID NOS	CDR-L3 ³⁰ (SEQ ID NOS	Белок VL (SEQ ID NOS 2749-2753)			
MAB1 -IgG4	VH 4- 39	GSITSSS YYWG (SEQ ID NO 48)	SIYYSG ATFYN PSLKS (SEQ ID NO 36)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSTITSSYYWGWIROPKGGLEWI GSIY YSGATFYNP SLKSRVTISVDTS KNQFSLKLLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO 4)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSDFTLTISSELP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)			
MAB2 -IgG4	VH 4- 39	GSISSSK YYWG (SEQ ID NO 49)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSKYYWGWIROPKGGLEWI GSIY YSGSTFYNP SLKSRVTISVDTS KNQFSLKLLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO 5)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSDFTLTISSELP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)			
MAB3 -IgG4	VH 4- 39	GSISSTS HYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSSTHYWGWIROPKGGLEWI GSIY YSGSTFYNP SLKSRVTISVDTS KNQFSLKLLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO 6)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ (SEQIDO :67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSDFTLTISSELP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)			
MAB4 -IgG4	VH 4- 39	GSISSTS HYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSG STFYN PSLKS (SEQ ID NO 37)	ARDAN YYGGA WAFDP (SEQ ID NO 30)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSSTHYWGWIROPKGGLEWI GSIY YSGSTFYNP SLKSRVTISVDTS KNQFSLKLLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGGAWAFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO 7)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSDFTLTISSELP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)			
MARS -IgG4	VH 4- 39	GSISSTS HYWG (SEQ ID NO 50)	SIYYSG STFYN PSLKG (SEQ ID NO 38)	ARDAN YYGSA WAFDP (SEQ ID NO 29)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSISSSTHYWGWIROPKGGLEWI GSIY YSGSTFYNP SLKGRVTISVDTS KNQFSLKLLSSVTAADTAVYYCARD ANYYGSAWAFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO 8)	VK3- 11	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO 70)	DASNRA T (SEQ ID NO 67)	QQHFNL PT (SEQ ID NO 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSDFTLTISSELP EDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO 25)			

232/347

²⁵ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

²⁶ Согласно системе нумерации Кабата.

²⁷ Согласно системе нумерации IMGT.

²⁸ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

²⁹ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

³⁰ Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24CU

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Ab	VH GL	Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT								
		CDR- H1 ³¹ (SEQ ID NOS 2754- 2758)	CDR- H2 ³² (SEQ ID NOS 2759- 2763)	CDR- H3 ³³ (SEQ ID NOS 2764- 2768)	Белок VH (SEQ ID NOS 2769-2773)	VL GL	CDR- L1 ³⁴ (SEQ ID NOS 2774- 2778)	CDR- L2 ³⁵ (SEQ ID NOS 2779- 2783)	CDR-L3 ³⁶ (SEQ ID NOS 2784- 2788)	Белок VL (SEQ ID NOS 2789-2793)
MAB6 -IgG4	VH 4- 39	GSIESGS YYWG (SEQ ID NO 51)	SIYYSG GTYYN (SEQ ID NO 39)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIESGSYYWGWRPPGKGLEWI GSIYYSGGTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTLNKRSFDIWGGTMTVSS (SEQ ID NO 9)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB7 -IgG4	VH 4- 31	GSIESG VYYWG (SEQ ID NO 52)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIESGVYYWGWRPPGKGLEWI GSIYYSGTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTLNKRSFDIWGGTMTVSS (SEQ ID NO 10)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB8 -IgG4	VH 4- 39	GSIASGS YYWG (SEQ ID NO 53)	SIYYSG QTYYN (SEQ ID NO 41)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QLQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIASGSYYWGWRPPGKGLEWI GSIYYSGTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTLNKRSFDIWGGTMTVSS (SEQ ID NO 11)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB9 -IgG4	VH 4- 31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL TLNKRS FDI (SEQ ID NO 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIESGLYYWGWRPPGKGLEWI GSIYYSGTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLTLNKRSFDIWGGTMTVSS (SEQ ID NO 12)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB1 0-IgG4	VH 4- 31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN (SEQ ID NO 40)	ARDGVL ALNKRS FDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVS GGSIESGLYYWGWRPPGKGLEWI GSIYYSGTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTAVYYCARD GVLALNKRSFDIWGGTMTVSS (SEQ ID NO 13)	VK3- 20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)

233/347

³¹ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.³² Согласно системе нумерации Кабата.³³ Согласно системе нумерации IMGT.³⁴ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.³⁵ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.³⁶ Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24CV

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) ABP TIGIT										
Ab	VH GL	CDR-H1 ³⁷	CDR-H2 ³⁸	CDR-H3 ³⁹	Белок VH (SEQ ID NOS 2809-2813)	VL GL	CDR-L1 ⁴⁰	CDR-L2 ⁴¹	CDR-L3 ⁴²	Белок VL (SEQ ID NOS 2829-2833)
		(SEQ ID NOS 2794-2798)	(SEQ ID NOS 2799-2803)	(SEQ ID NOS 2804-2808)			(SEQ ID NOS 2814-2818)	(SEQ ID NOS 2819-2823)	(SEQ ID NOS 2824-2828)	
MAB1 1-IgG4	VH 4-31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVL ALNKRS FDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS GGSIESGLYYWG WIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTA VYYCARD GVLALNKRSFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 14)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB1 2-IgG4	VH 4-31	GSIESGL YYWG (SEQ ID NO 54)	SIYYSG STYYN PSLKS (SEQ ID NO 40)	ARDGVL ALNKRS FDI (SEQ ID NO 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTAS GGSIESGLYYWG WIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTS KNQFSLKLSVTAADTA VYYCARD GVLALNKRSFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 15)	VK3-20	RASQS VSSSY LA (SEQ ID NO 71)	GASSRA T (SEQ ID NO 68)	QQHTVR PPLT (SEQ ID NO 64)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 26)
MAB1 3-IgG4	VH 1-46	YTFGNY YMH (SEQ ID NO 58)	IINPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO 42)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKA SGYTFGNYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGRTTWIGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 16)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATISVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSDFTLTISSLQS EDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 4-IgG4	VH 1-46	YTFPAY YMH (SEQ ID NO 59)	IINPSL GLTSY AQKFQ G (SEQ ID NO 42)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKA SGYTFPAYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGRTTWIGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 17)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSDFTLTISSLQS EDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 5-IgG4	VH 1-46	YTFREY YMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIG LTSYA RKFQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSKA SGYTFREYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGRTTWIGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO 18)	VK3-15	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVV WPPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLA WYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSDFTLTISSLQS EDFAVYYCQQYVWPPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)

234/347

³⁷ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.
³⁸ Согласно системе нумерации Кабата.
³⁹ Согласно системе нумерации IMGT.
⁴⁰ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.
⁴¹ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.
⁴² Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24CW

Из US 9713641 (Таблица 5, воспроизведена в данном документе; SEQ ID NO: из US 9713641)

Последовательности и зародышевые линии (GL) АРР TIGIT										
Ab	VH GL	CDR- H1 ⁴³	CDR- H2 ⁴⁴	CDR- H3 ⁴⁵	Белок VH (SEQ ID NOS 2852-2857)	V	CDR- L1 ⁴⁶	CDR- L2 ⁴⁷	CDR-L3 ⁴⁸ (SEQ ID NOS 2870-2875)	Белок VL (SEQ ID NOS 2876-2881)
		(SEQ ID NOS 2834-2839)	(SEQ ID NOS 2840-2845)	(SEQ ID NOS 2846-2851)		L	(SEQ ID NOS 2858-2863)	(SEQ ID NOS 2864-2869)		
MAB1 6-IgG4	VH 1- 46	YTFRE YYMH (SEQ ID NO 60)	IINPSIGL TSYARK FQG (SEQ ID NO 43)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYT FREYYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSIGL TSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDVAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 19)	V L K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVWV PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQOKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV YYCQQYVWVWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 7-IgG4	VH 1- 46	YTFPA YYIH (SEQ ID NO 61)	IINPSLG LTSYAR KFGQ (SEQ ID NO 44)	ARGGRT TWIGAL DI (SEQ ID NO 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYT FPAYYIHVWRQAPGQGLEWMGIINPSLGL TSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDVAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQG TMVTVSS (SEQ ID NO 20)	V L K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVWV PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQOKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV YYCQQYVWVWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 8-IgG4	VH 1- 46	YTFPA YYMH (SEQ ID NO 59)	IINPSLG LTSYAR KFGQ (SEQ ID NO 44)	ARGGRT TWIGAF DI (SEQ ID NO 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYT FPAYYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSLG LTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL LRSEDVAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQ GTMVTVSS (SEQ ID NO 21)	V L K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYVWV PPLT (SEQ ID NO 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQOKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV YYCQQYVWVWPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 27)
MAB1 9-IgG4	VH 1- 46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	VINPSM GATSYA QKFGQ (SEQ ID NO 45)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYT FTSHYMGVWRQAPGQGLEWMGVINPSM GATSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDVAVYYCARLHVSYSYYPAYLDY YWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO 22)	V L K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQOKPG QAPRHLYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV VYYCQQYIVFPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB2 0-IgG4	VH 1- 46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYAQ KFGQ (SEQ ID NO 46)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYT FTSHYMGVWRQAPGQGLEWVGIINPSMG ATSYAQKFGQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL LASEDVAVYYCARLHVSYSYYPAYLDY GQGTMTVTVSS (SEQ ID NO 23)	V L K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQOKPG QAPRHLYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV VYYCQQYIVFPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 28)
MAB2 1-IgG4	VH 1- 46	YTFTS HYMG (SEQ ID NO 62)	IINPSMG ATSYTQ KFRG (SEQ ID NO 47)	ARLHVS GSYYPA YLDY (SEQ ID NO 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYT FTSHYMGVWRQAPGQGLEWMGIINPSMG ATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL LASEDVAVYYCARLHVSYSYYPAYLDY GQGTMTVTVSS (SEQ ID NO 24)	V L K 3 - 1 5	RASQS VSSNL A (SEQ ID NO 72)	GASTRA T (SEQ ID NO 69)	QQYIVFP WT (SEQ ID NO 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQOKPG QAPRHLYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAV VYYCQQYIVFPWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO 28)

235/347

⁴³ Включает в себя CDR-H1 как определено системами нумерации Чотиа и Кабата, включая границы обеих систем нумерации.

⁴⁴ Согласно системе нумерации Кабата.

⁴⁵ Согласно системе нумерации IMGT.

⁴⁶ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

⁴⁷ Согласно системам нумерации Чотиа и Кабата.

⁴⁸ Согласно системам нумерации Чотиа, Кабата и IMGT.

Фиг. 24СХ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:7 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRKFPGNKMEWMGFITYSGSTSY NPSLKSRLSITRDTSKNQFFLQLHSVTDDTATYSCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGP GTMVTVSS	2882
vhCDR1 (SEQ ID NO:1 из WO2016028656)	SDYWG	2883
vhCDR2 (SEQ ID NO:2 из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2884
vhCDR3 (SEQ ID NO:3 из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2885
Легкая цепь (SEQ ID NO:8 из WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLGEAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFCQQYYSGWTFGGGKVELK	2886
vlCDR1 (SEQ ID NO:4 из WO2016028656)	KASQSIHKNLA	2887
vlCDR2 (SEQ ID NO:5 из WO2016028656)	YANSLQT	2888
vlCDR3 (SEQ ID NO:6 из WO2016028656)	QQYYSGWT	2889

236/347

Фиг. 24СУ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:9 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2890
vhCDR1 (WO2016028656)	DYWG	2891
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2892
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2893

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:10 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2894
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2895
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2896
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2897

237/347

Фиг. 24CZ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:11 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGGQT MVTVSS	2898
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2899
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2900
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2901

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:12 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYN PSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGGQ TMVTVSS	2902
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2903
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2904
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2905

Фиг. 24DA

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:13 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2906
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2907
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2908
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2909

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:14 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2910
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2911
vhCDR2 из WO2016028656)	GFITYSGSTSYNPSLKS	2912
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2913

Фиг. 24DB

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:15 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHVSVAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2914
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2915
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2916
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2917

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:16 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSISSDYWGWIRQPPGKLEWMGFITYSGSTSYN PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLHVSVAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2918
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2919
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2920
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2921

240/347

Фиг. 24DC

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:17 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSDYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2922
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2923
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2924
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2925

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:18 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSDYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNPSLKS SRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2926
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2927
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2928
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2929

Фиг. 24DD

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:19 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSIDYWG WIRQPPGKGLEWIGFI TYSGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS	2930
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2931
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2932
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2933

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:20 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGSSISDYWG WIRQPPGKGLEWMGFI TYSGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFI TLASLSTWEGYFDFWGQGMVTVSS	2934
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2935
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2936
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2937

242/347

Фиг. 24DE

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:21 из WO2016028656)	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQ GTMVTVSS	2938
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2939
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2940
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2941

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:22 из WO2016028656)	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCVSGYSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQG TMVTVSS	2942
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2943
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2944
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2945

Фиг. 24DF

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:37 из WO2016028656)	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIADYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSSAS	2946
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2947
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2948
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2949

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:38 из WO2016028656)	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIADYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2950
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2951
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2952
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2953

Фиг. 24DG

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:39 из WO2016028656)	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2954
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2955
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNP SLKS	2956
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2957

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:40 из WO2016028656)	EVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQPPGKKLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2958
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2959
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNP SLKS	2960
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2961

245/347

Фиг. 24DH

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:41 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIADYWG WIRQPPGKME WIGFITYSGSTSYN PSLKS RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDWGWQ GTMVTVSS	2962
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2963
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2964
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2965

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:42 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIADYWG WIRKPPGKKME WIGFITYSGSTSYN PSLKS RVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDWGWQ GTMVTVSS	2966
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2967
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2968
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2969

246/347

Фиг. 24D1

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:43 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRQFPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTADDTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQG TMVTVSS	2970
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2971
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2972
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2973

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:44 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGSSIASDYWGWIRKPPGKKMEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYDFDFWGQ GTMVTVSS	2974
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2975
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2976
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYDFD	2977

Фиг. 24DJ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:45 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVTGSSIASDYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ TMVTVSS	2978
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2979
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2980
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2981

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:46 из WO2016028656)	EVQLQQSGAGLLKPSSETLSLTCSVTGSSIASDYWG WIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2982
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2983
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2984
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2985

248/347

Фиг. 24DK

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:47 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPPGTLSTCSVTGSSIASDYWGWVRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQ GTMVTVSS	2986
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2987
vhCDR2 (из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2988
vhCDR3 (из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2989

Фиг. 24DL

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:23 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGSSISSDYWGWIRQPPGKGLEWIGFITYSGSTSYNP SLKSRITISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQGT MVTVSS	2990
vhCDR1 (SEQ ID NO: из WO2016028656)	SDYWG	2991
vhCDR2 (SEQ ID NO: из WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2992
vhCDR3 (SEQ ID NO: из WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2993

Фиг. 24DM

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:24 из WO2016028656)	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGSSISSDYWG WIRQPPGKGLEWMGFITYSGSTSYN PSLKSRLTISRDTSKNQFSLKLHSVTAADTAVYYCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGQG TMVTVSS	2994
vhCDR1 (из WO2016028656)	SDYWG	2995
vhCDR2 (WO2016028656)	FITYSGSTSYNPSLKS	2996
vhCDR3 (WO2016028656)	MPSFITLASLSTWEGYFDF	2997

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:25 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	2998
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	2999
vLCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	3000
vLCDR3 (из WO2016028656)	QYYSGWT	3001

251/347

Фиг. 24DN

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:26 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3002
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3003
vLCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	3004
vLCDR3 (из WO2016028656)	QYYSGWT	3005

252/347

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:27 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3006
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3007
vLCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	3008
vLCDR3 (из WO2016028656)	QYYSGWT	3009

Фиг. 24D0

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:28 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3010
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3011
vLCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	3012
vLCDR3 (из WO2016028656)	QYYSGWT	3013

253/347

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:29 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3014
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3015
vLCDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	3016
vLCDR3 (из WO2016028656)	QYYSGWT	3017

Фиг. 24DP

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательности	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:30 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKVPKFLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3018
vICDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3019
vICDR2 (из WO2016028656)	YANSLQT	3020
vICDR3 (из WO2016028656)	QYYSGWT	3021

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:48 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3022
vICDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3023
vICDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3024
vICDR3 (WO2016028656)	QYYSGWT	3025

Фиг. 24DQ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:49 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3026
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3027
vLCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3028
vLCDR3 (WO2016028656)	QYYSGWT	3029

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:50 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTVGP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQYYSGWTFGGGTKVEIK	3030
vLCDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3031
vLCDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3032
vLCDR3 (WO2016028656)	QYYSGWT	3033

255/347

Фиг. 24DR

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:51 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKFLIYYANSLQTGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3034
vICDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3035
vICDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3036
vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3037

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:52 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQQKPGKAPKLLIYYANSLQTGIPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWTFGGGTKVEIK	3038
vICDR1 (из WO2016028656)	KASQSIHKNLAW	3039
vICDR2 (WO2016028656)	YANSLQT	3040
vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGWT	3041

256/347

Фиг. 24DS

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:63 из WO2016028656)	DVQLQESGPELVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWN WIRQFPGNKLEWMGYISNSGSAS YNPSLKSRSITRDTSKNQFFLQLNSVT TDTATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVT VSS	3042
vhCDR1 (из WO2016028656)	GYSITSDYAWN	3043
vhCDR2 (WO2016028656)	YISNSGSASYNPSLKS	3044
vhCDR3 (WO2016028656)	LIYYDYGGAMNF	3045

257/347

Фиг. 24DT

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:62 из WO2016028656)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTG SGSGTDFTFITSSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGTKLEIK	3046
vICDR1 (из WO2016028656)	KASQGVSTTV	3047
vICDR2 (WO2016028656)	SASYRYT	3048
vICDR3 (WO2016028656)	QHYYSTPWT	3049
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YASNLQT	3050
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YASSLQT	3051
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YASTLQT	3052
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YATTLQT	3053
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YASYLQT	3054
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YANQLQT	3055
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YAGSLQT	3056
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YASQLQT	3057
вариант vICDR2 (WO2016028656)	YADSLQT	3058

258/347

Фиг. 24DU

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:62 из WO2016028656)	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRFTG SGSGTDFTFITSSVQSEDLAVYYCQHYYSTPWTFGGGTKLEIK	3059
vICDR1 (из WO2016028656)	KASQGVSTVA	3060
vICDR2 (WO2016028656)	SASYRYT	3061
vICDR3 (WO2016028656)	QHYYSTPWT	3062
вариант vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGFT	3063
вариант vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGYT	3064
вариант vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGIT	3065
вариант vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGVT	3066
вариант vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSGLT	3067

259/347

Фиг. 24DV

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:63 из WO2016028656)	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWN WIRQFPGNKLEWMGYISNSGSAS YNPSLKS RISITRDTSKNQFFLQLNSVT TEDITATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVT VSS	3068
vhCDR1 (из WO2016028656)	GYSITSDYAWN	3069
vhCDR2 (WO2016028656)	YISNSGSASYNPSLKS	3070
vhCDR3 (WO2016028656)	LIYYDYGGAMNF	3071
vHCDR3 вариант (WO2016028656)	MPSFITLASLSTFEGYFDF	3072
vHCDR3 вариант (WO2016028656)	MPSFITLASLSTYEGYFDF	3073
vHCDR3 вариант (WO2016028656)	MPSFITLASLSTIEGYFDF	3074
vHCDR3 вариант (WO2016028656)	MPSFITLASLSTVEGYFDF	3075
vHCDR3 вариант (WO2016028656)	MPSFITLASLSTLEGYFDF	3076

260/347

Фиг. 24DW

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:94 из WO2016028656)	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS	3077
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	3078
vhCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDGAKYNEKFK	3079
vhCDR3 (WO2016028656)	GPYGWYFDV	3080
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNrGAKYNEKFG	3081
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNIGAKYNEKFG	3082
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNkGAKYNEKFG	3083
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNfGAKYNEKFG	3084
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNsGAKYNEKFG	3085
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNyGAKYNEKFG	3086
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNvGAKYNEKFG	3087
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdAKYNEKFKG	3088
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNnAKYNEKFKG	3089
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdAKYNEKFKG	3090
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNDeAKYNEKFKG	3091
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdIAKYNEKFKG	3092
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdAKYNEKFKG	3093
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdsAKYNEKFKG	3094
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdyAKYNEKFKG	3095
вариант vHCDR2 (WO2016028656)	YIDPYNdvAKYNEKFKG	3096

261/347

Фиг. 24DX

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:94 из WO2016028656)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQKGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFGSG SGTQFSLKINSLQPEDFGTYCYCQHHFGSPLTFGAGTTLELK	3097
vLCDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3098
vLCDR2 (WO2016028656)	NAKTLAE	3099
vLCDR3 (WO2016028656)	QHHFGSPLT	3100
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	AAKTLAE	3101
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	YAKTLAE	3102
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	WAKTLAE	3103
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	SAKTLAE	3104
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	TAKTLAE	3105
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	IAKTLAE	3106
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	VAKTLAE	3107
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NNKTLAE	3108
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NIKTLAE	3109
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NLLTLAE	3110
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NTKTLAE	3111
вариант vLCDR2 (WO2016028656)	NVKTLAE	3112

262/347

Фиг. 24DY

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:124 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYS QKFQGRVTLTRDTSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3113
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMHW	3114
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQ	3115
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3116

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:125 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYIDPYNDGAKYS QKFQGRVTLTSDKSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3117
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	3118
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQ	3119
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3120

263/347

Фиг. 24DZ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:126 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3121
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	3122
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQ	3123
vhCDR3 (SEQ ID NO:13 из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3124

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:127 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTSDKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3125
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	3126
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQ	3127
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3128

264/347

Фиг. 24ЕА

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:128 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYA QKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3129
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	3130
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKY AQKFQ	3131
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3132

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:129 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKY AQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRSLRSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS	3133
vhCDR1 (из WO2016028656)	SYVMH	3134
vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKY AQKFQ	3135
vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGWYFDV	3136

265/347

Фиг. 24ЕВ

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:130 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3137
v1CDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3138
v1CDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	3139
v1CDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	3140

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:131 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRFGSGSGTQFTLTITISLQPEDFATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3141
v1CDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3142
v1CDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	3143
v1CDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	3144

Фиг. 24ЕС

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:132 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3145
vICDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3146
vICDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	3147
vICDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	3148

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Легкая цепь (SEQ ID NO:133 из WO2016028656)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPKLLIYNAKTLAEGVPSRFSG SGSGTQFTLTISLQPEDVATYYCQHHFGSPLTFGQGTRLEIK	3149
vICDR1 (из WO2016028656)	RASEHIYSYLS	3150
vICDR2 (из WO2016028656)	NAKTLAE	3151
vICDR3 (из WO2016028656)	QHHFGSPLT	3152

Фиг. 24ED

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:129 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAK YAQKFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRRLSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWVGQGTTVTVSS	3153
вариант vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYAQKFQG	3154
вариант vhCDR2 (из WO2016028656)	YIDPYNDGAKYSQKFQG	3155

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:129 из WO2016028656)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYIDPYNDGAKYAQ KFQGRVTLTSDKSISTAYMELSRRLSDDTVVYYCARGGPYGWYFDVWVGQGTTVTVSS	3156
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGAYFDV	3157
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGDYFDV	3158
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGEYFDV	3159
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGFYFDV	3160
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGGYFDV	3161
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGIYFDV	3162
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGKYFDV	3163
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGNYFDV	3164
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGQYFDV	3165
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGRYFDV	3166
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGSYFDV	3167
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGTYFDV	3168
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGVYFDV	3169
вариант vhCDR3 (из WO2016028656)	GGPYGYFDV	3170

Фиг. 24EE

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

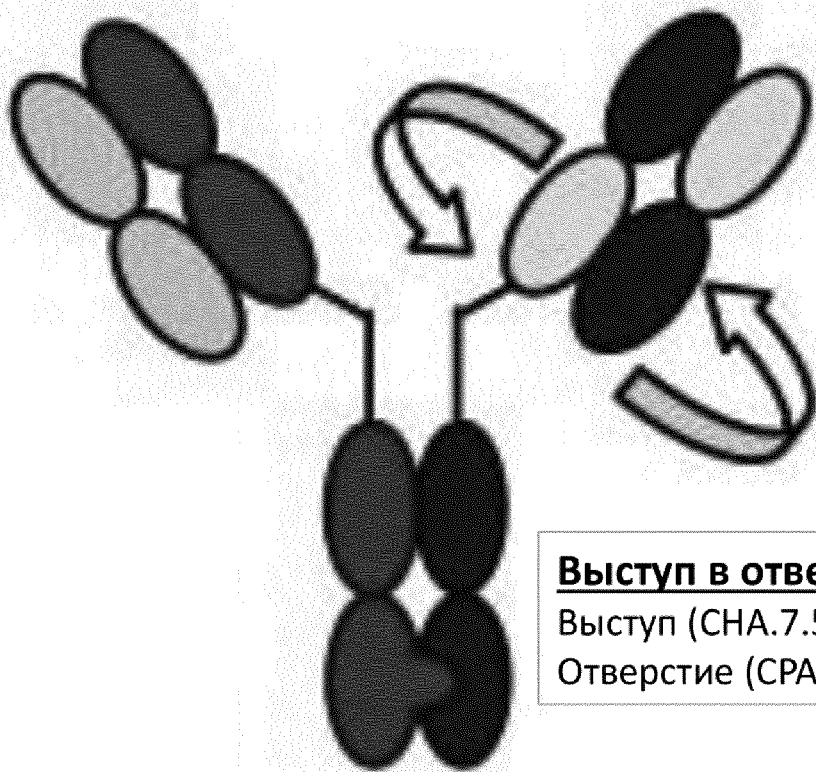
Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
VH 18G10 (SEQ ID NO:136 из WO2016028656)	QVQLMESGPNLVQPSQTLSTCTVSGFPLTSYTVHWVRQPPGKGLEWIGAIWSSGSTDYNSA LKSRLNINRDSSKSQVFLKMNSLQTEDTAIYFCTKSGWAFFDYWGQGMVTVSS	3171
VL 18G10 (SEQ ID NO:137 из WO2016028656)	DIQMTQSPSLLSASVGDRTLNLCIASQNIYKSLAWYQLKLGAPKLLIYNANSLQAGIPSRFSG SGSGTDFALTISGLQPEDVATYFCQQYSGGYTFGAGTKLELK	3172

Из WO2016028656 (Таблица 4, воспроизведена в данном документе)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
VH 11A11 (SEQ ID NO:138 из WO2016028656)	EVQLVESGGDLVQPGRSLKISCVASGFTFSDYYMAWVRLAPQKGLEWVASISYEGSRTHYGD SVRGRFIISRDNPKNILYLQMNSLGSEDTATYFCARHTGTLDWLVYWGQGTLVIVSS	3173
VL 11A11 (SEQ ID NO:139 из WO2016028656)	NIVMAQSPKMSISAGDRVTMNCASQNVNNAWYQQKPGQSPKLLIFYASNRYSQVPDR FTGGGYGTDFTLTIKSVQAEDAIFYCQRIYNFPTFGSGTKLEIK	3174

269/347

Фиг. 25



Технология CrossMab

(Обмен доменов CH1 и CL)

Выступ в отверстие

Выступ (СНА.7.518.1.Н4(S241P) НС): S354C E356D M358L T366W

Отверстие (СРА.9.086 НС): Y349C E356D M358L T366S L368A Y407V

Фиг. 26А

CHA.7.518.1.H4(S241P) VH IgG1 CH1 IgG4 CH2-CH3 S354C, E356D, M358L, T366W (SEQ ID NO: 3175)

*QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWVMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNA
MDYWGGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK
RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSPGK*

CHA.7.518.1.H4(S241P) VL Скаппа (SEQ ID NO: 3176)

*DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFVWGTPYTFGGGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

CPA.9.086 HC Слямбда Crossmab IgG4 Y349C, E356D, M358L, T366S, L368A, Y407V (SEQ ID NO: 3177)

*EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPHYYGM
DVWGGQGTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECSESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSPGK*

CPA.9.086 LC CH1 (SEQ ID NO: 3178)

*QSALTQPRASGNGPQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVAVWDDIGRVLQLGGGTQLAV
LSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC*

Фиг. 26B

Последовательность антитела к PVRIG (определение CDR IMGT выделено жирным и подчеркнуто)

CHA7.518.4 HC

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKAS**GYTFDYN**INWVRQAPGQGLEWMGY**IYPYIGGS**GYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC**AREDKTAR**
NAMDYWGQTLVTVSS (SEQ ID NO: 3179)

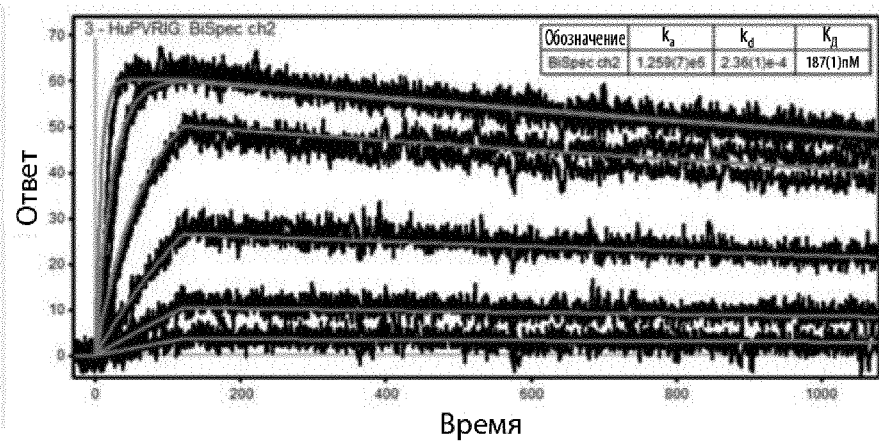
Последовательность антитела к PVRIG (определение CDR IMGT выделено жирным и подчеркнуто)

CHA7.518.4 LC

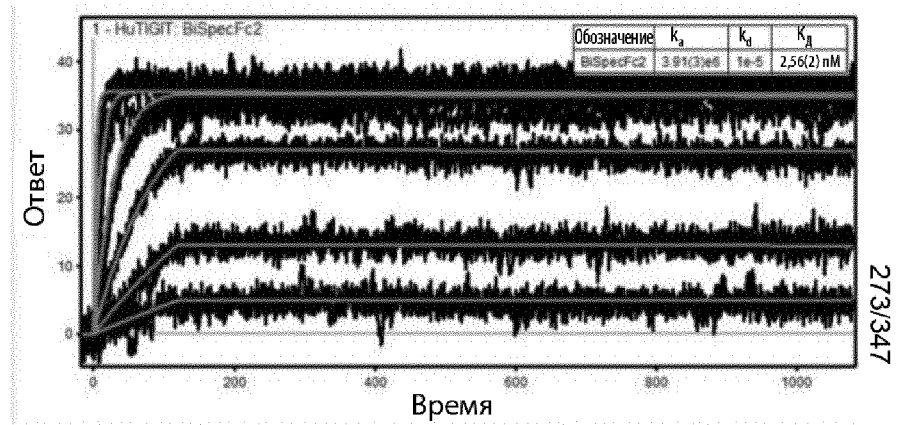
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSE**ENIYDV**LAWYQQKPGKAPKLLIY**EAT**NLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC**QHFWGTPYT**FGQGTKL
EIK (SEQ ID NO: 3180)

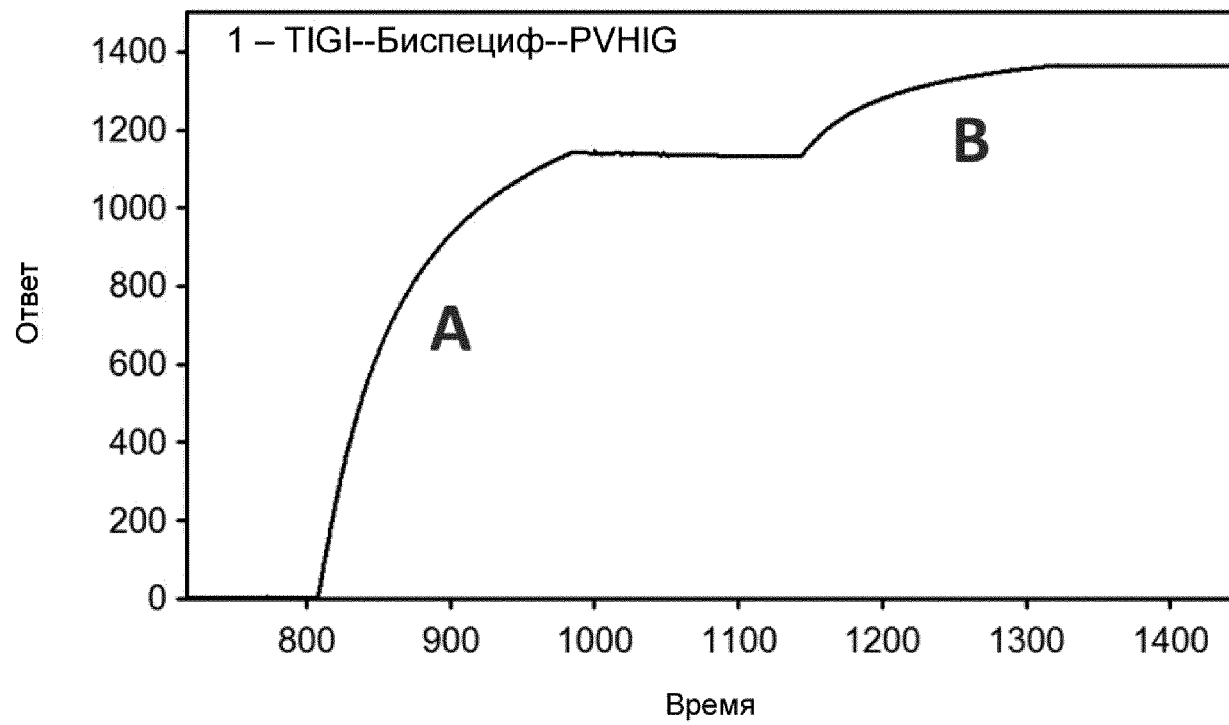
Фиг. 27

K_D (PVHIG) = 187 пМ



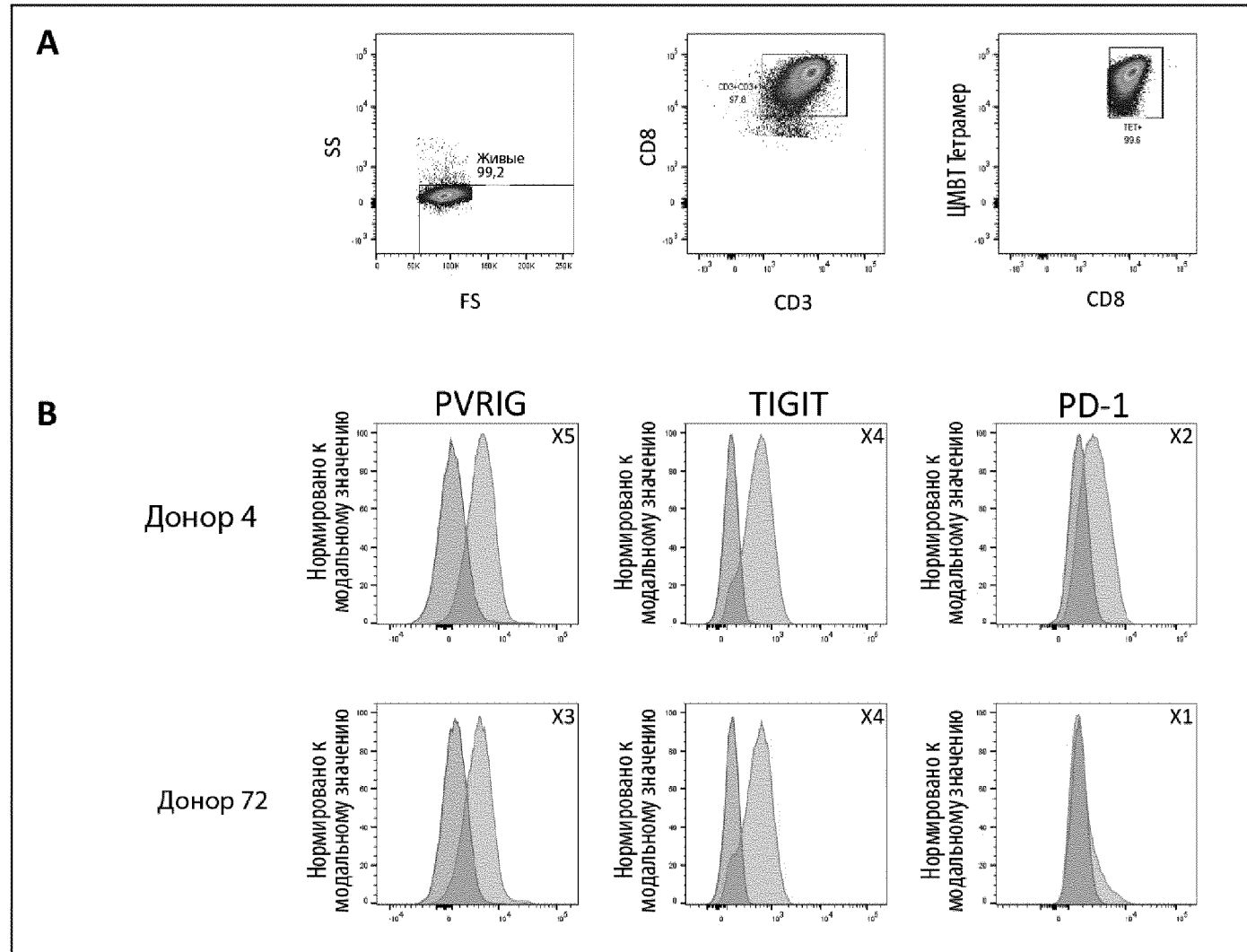
K_D (PVHIG) = 2,6 пМ (скорость диссоциации считали постоянной)





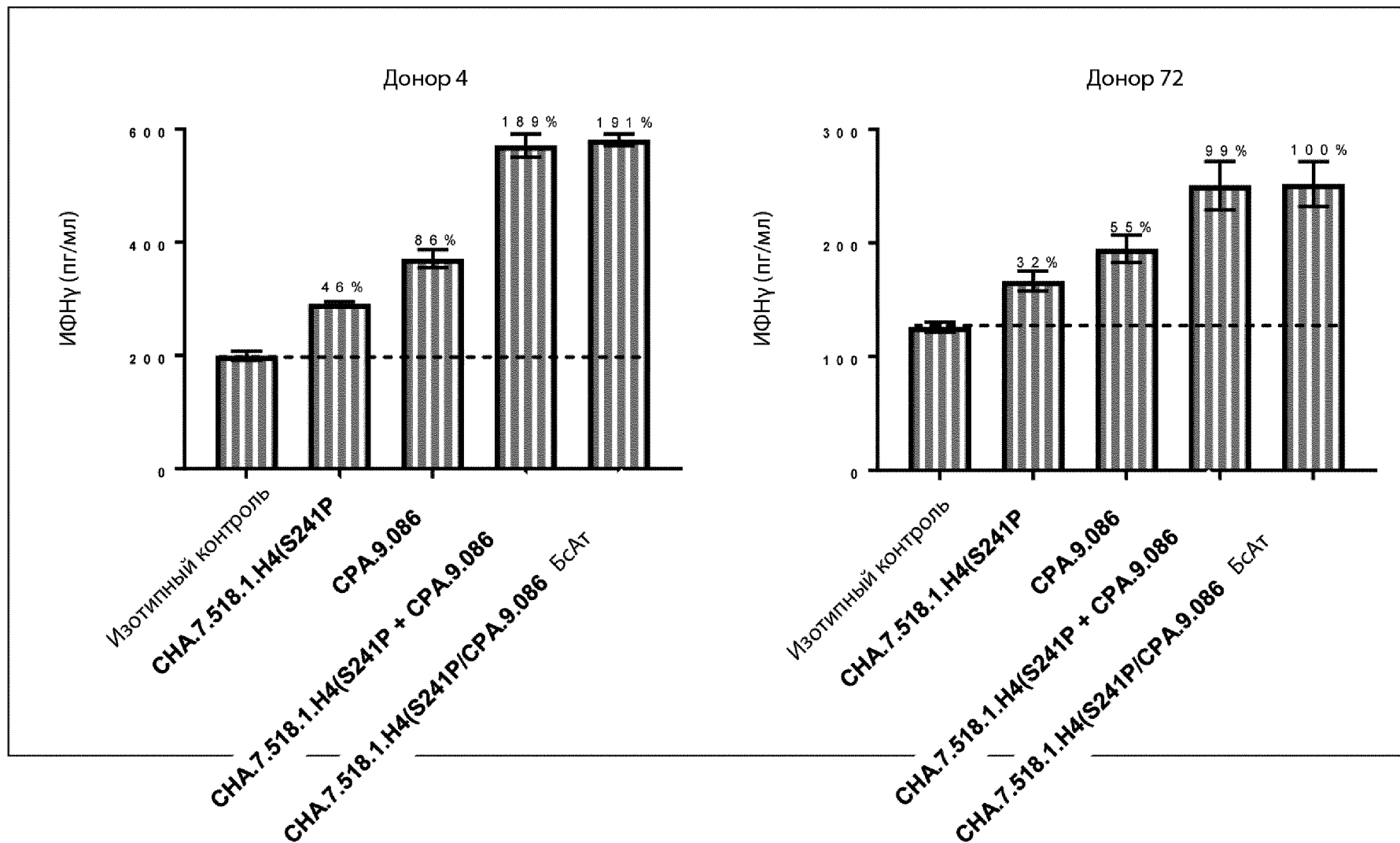
274/347

Фиг. 28

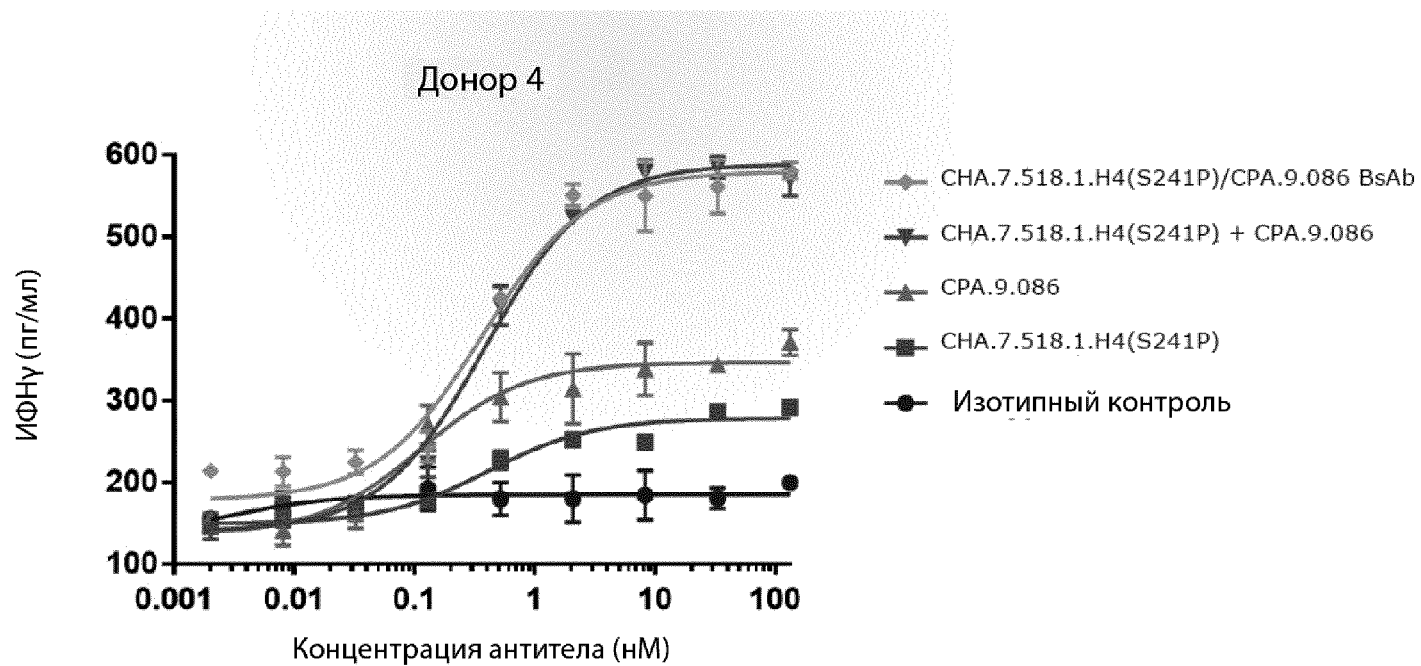


Фиг. 29

Фиг. 30

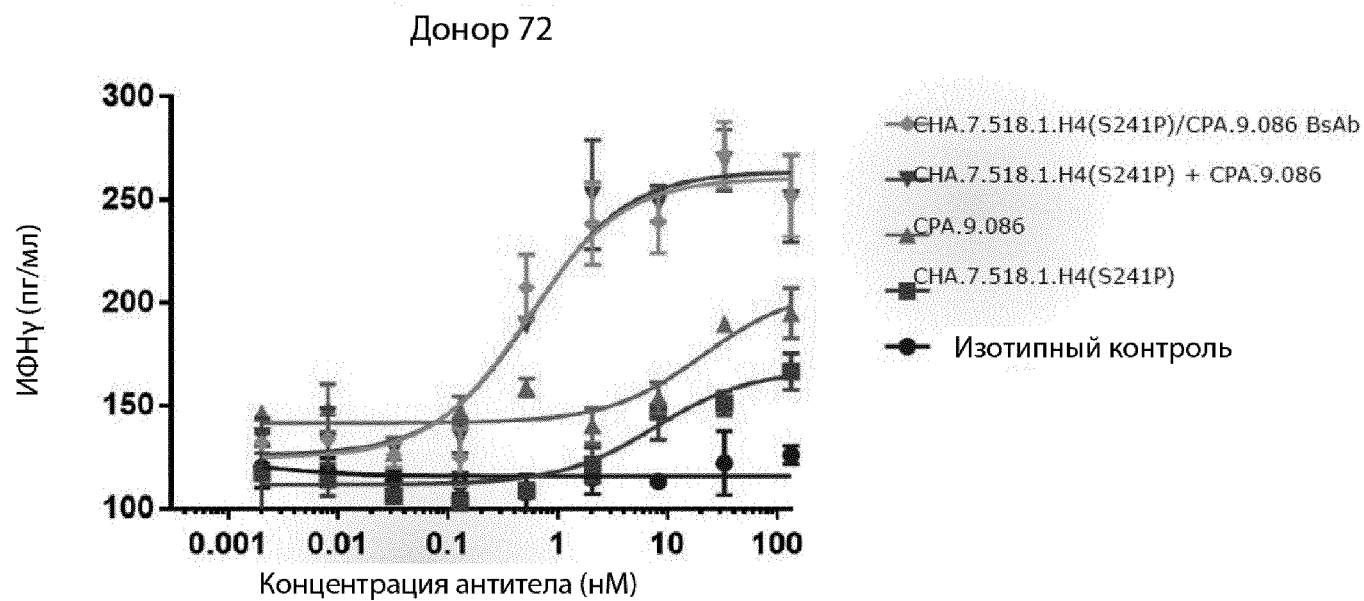


Фиг. 31А



	EC_{50} (нМ)
CHA.7.518.1.H4(S241P) + CPA.9.086	0.38
CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 БсАт	0.36

Фиг. 31В



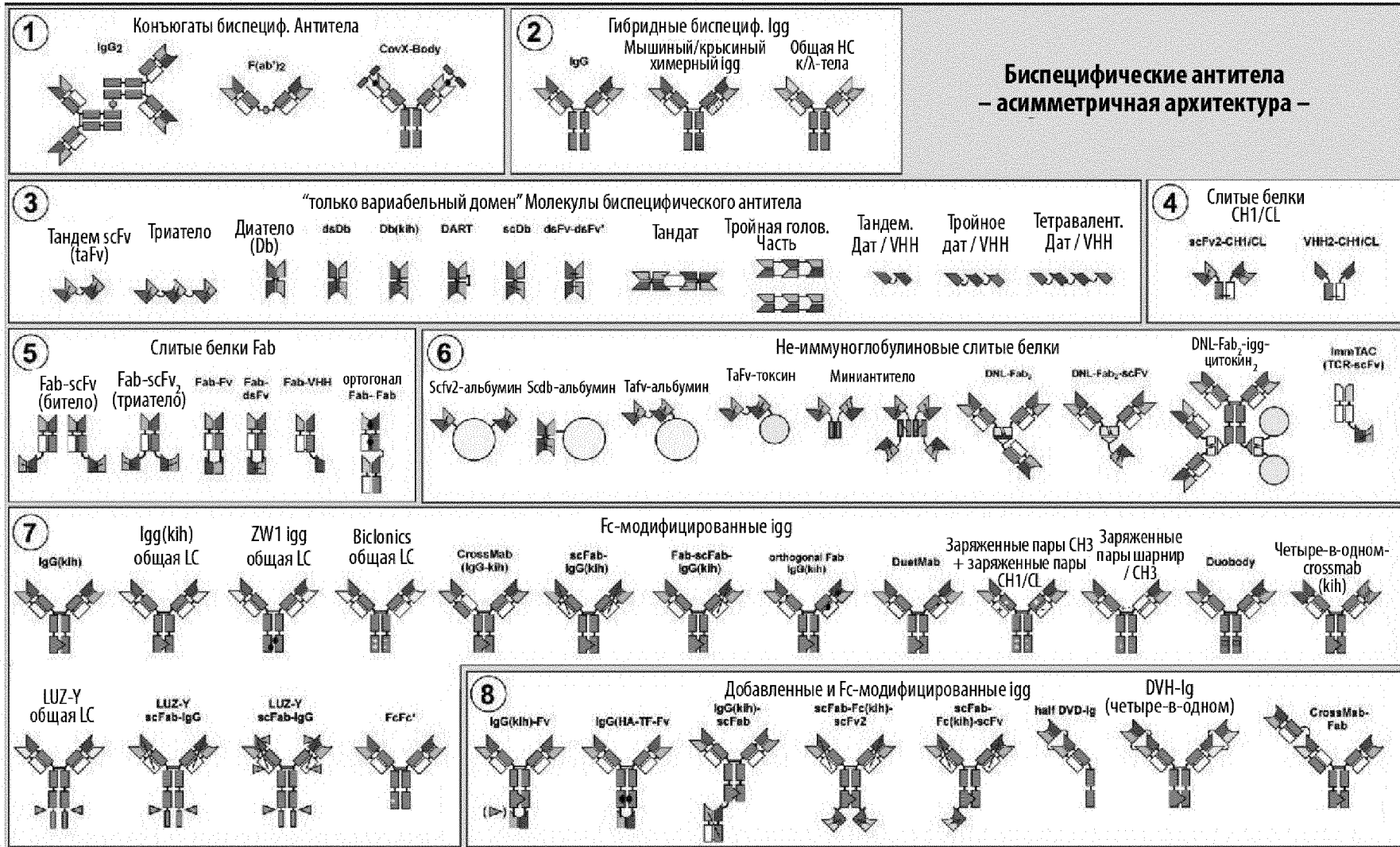
	EC_{50} (нМ)
CHA.7.518.1.H4(S241P) + CPA.9.086	0.58
CHA.7.518.1.H4(S241P)/CPA.9.086 БсАт	0.53

Фиг. 32

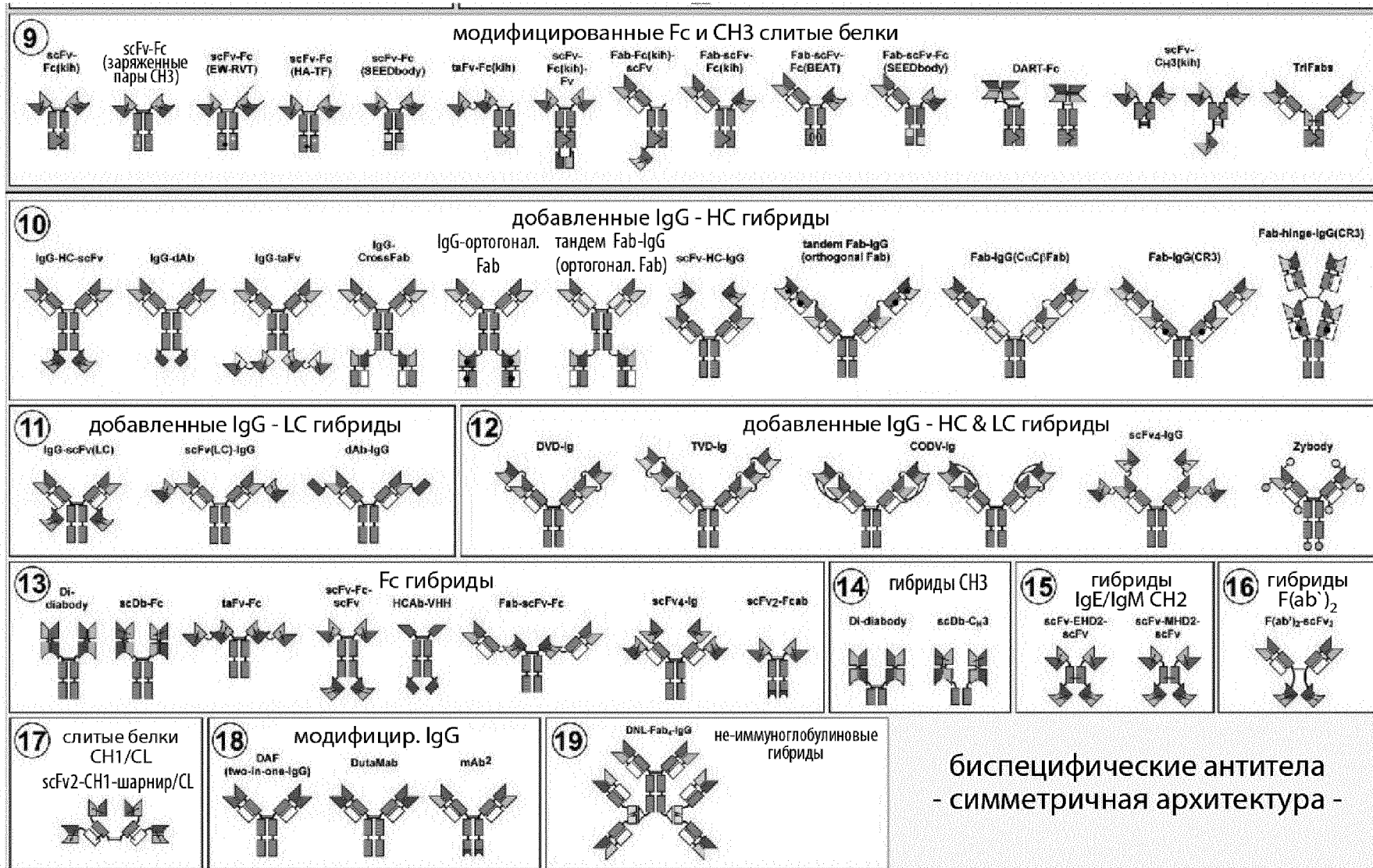
Гетеродимеризация Fc

Стратегия	CH3-домен 1	CH3-домен 2	Дисульфидная связь в CH3
Выступы-в-отверстиях (Y-2)	T366Y	Y407T	нет
Выступы-в-отверстиях (CW-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	есть
HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	
ZW1 (VYAV-VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	нет
Заряженные пары CH3 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	нет
Заряженные пары шарнир IgG1/CH3 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	нет
Заряженные пары шарнир IgG2/CH3 (EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	нет
EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	нет
EW-RVT _{s-s}	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	есть
Биклоник	366K (+351K)	351D or E or D at 349, 368, 349, or 349 + 355	нет
DuoBody (L-R)	F405L	K409R	нет
SEEDbody	Химера IgG/A	Химера IgG/A	нет
BEAT	Остатки из интерфейса TCR α	Остатки из интерфейса TCR α	нет
7.8.60 (DMA-RRVV)	K360D, D399M, Y407A	E345R, Q347R, T366V, K409V	нет
20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	нет

Фиг. 33



Фиг. 34



биспецифические антитела
- симметричная архитектура -

Фиг. 35А

Из WO 2017/041004	последовательность	SEQ ID NO:
Сущность		
Тяжелая цепь	EVLQQQSGAELVRSGASVKMSCKVNDYTFTNYNMHWLRQTPGQGLEWIGYIYPGNGDT	3181
(SEQ ID NO:5 из WO 2017/041004)	NYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQIISLTSEDPVYFCARQGIHYIIDVWGAGTTVTVSSG	
vhCDR1	DYTFTNYNMH	3182
(SEQ ID NO:6 из WO 2017/041004)		
vhCDR2	YIYPGNGDTNYNQ	3183
(SEQ ID NO:7 из WO 2017/041004)		
vhCDR3	QGIHYIIDV	3184
(SEQ ID NO:8 из WO 2017/041004)		
Легкая цепь	DIEMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSIRDYLHWYQQKSHESPRLLIKYVSQSIGIPSRFSGS	3185
(SEQ ID NO:3 из WO 2017/041004)	GSGSEFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHSLPLTFGSGTKLEIKRTV	
vLCDR1	RASQSIRDYLH	3186
(SEQ ID NO:9 из WO 2017/041004)		
vLCDR2	YVSQSIG	3187
(SEQ ID NO:10 из WO 2017/041004)		
vLCDR3	QNGHSLPLT	3188
(SEQ ID NO:11 из WO 2017/041004)		

Фиг. 35В

Из WO 2017/041004

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:32 из WO 2017/041004)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSDWMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTE YNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARGSSGSWFAYWGQGLTVSA	3189
vhCDR1 (SEQ ID NO:34 из WO 2017/041004)	SDWMH	3190
vhCDR2 (SEQ ID NO:35 из WO 2017/041004)	YINPSTGYTEYNQKFKD	3191
vhCDR3 (SEQ ID NO:36 из WO 2017/041004)	GSSGSWFAY	3192
Легкая цепь (SEQ ID NO:33 из WO 2017/041004)	DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVP ARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGKLEIK	3193
vICDR1 (SEQ ID NO:37 из WO 2017/041004)	RASQSVSTSSYSYMH	3194
vICDR2 (SEQ ID NO:38 из WO 2017/041004)	YASNLES	3195
vICDR3 (SEQ ID NO:39 из WO 2017/041004)	QHSWEIPYT	3196

Фиг. 35C

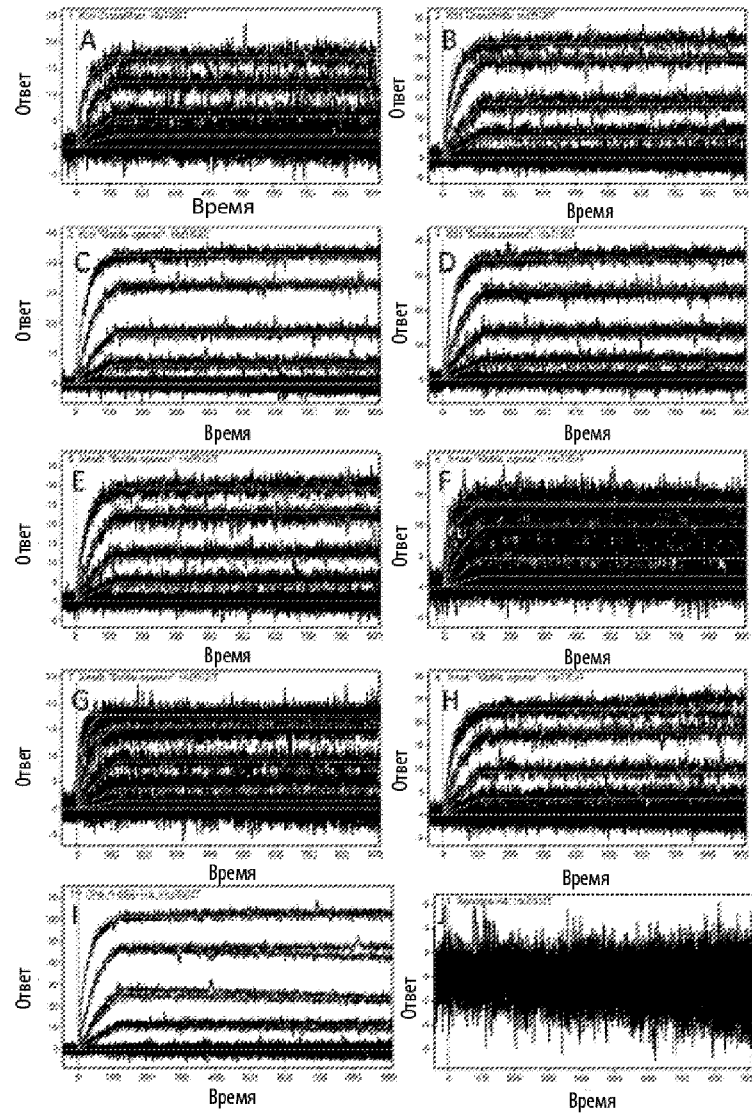
Из WO 2017/041004	последовательность	SEQ ID NO:
Сущность		
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:32 из WO 2017/041004)	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSDWMHWWVKQRPGQGLEWIGYINPSTGYTE YNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLRSLTSEDSAVYYCARGSSGSWFAYWGQGLTVTSA	3197
vhCDR1 (SEQ ID NO:34 из WO 2017/041004)	SDWMH	3198
vhCDR2 (SEQ ID NO:35 из WO 2017/041004)	YINPSTGYTEYNQKFKD	3199
vhCDR3 (SEQ ID NO:36 из WO 2017/041004)	GSSGSWFAY	3200
Легкая цепь (SEQ ID NO:40 из WO 2017/041004)	DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLNSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGV PDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPRTFGGGGTKLEIK	3201
vLCDR1 (SEQ ID NO:41 из WO 2017/041004)	KSSQSLLNSDGKTYLN	3202
vLCDR2 (SEQ ID NO:42 из WO 2017/041004)	LVSKLDS	3203
vLCDR3 (SEQ ID NO:43 из WO 2017/041004)	WQGTHFPRT	3204

Фиг. 35D

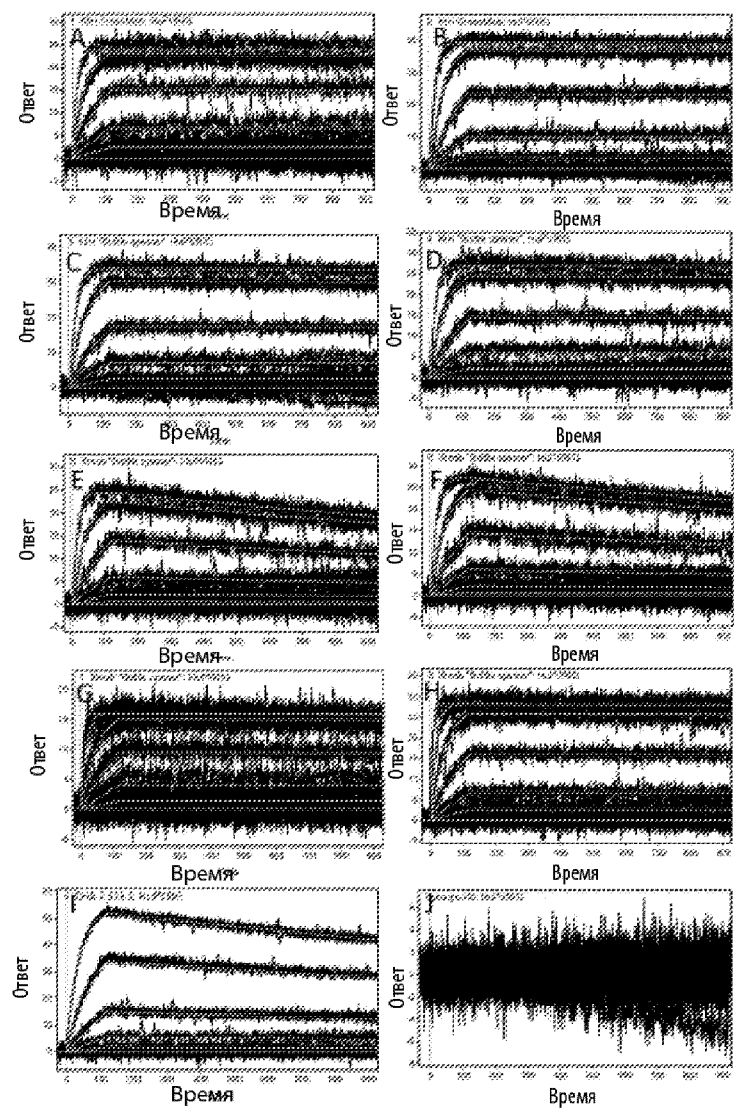
Из WO 2018/017864 (антитело 334M5)

Сущность	последовательность	SEQ ID NO:
Тяжелая цепь (SEQ ID NO:30 из WO 2018/017864)	EVQLQQSVAELVRPGTSVTISCKASGYTFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGGDYPNY NEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSSVYFCTRGYFDVWGAGTTVTVSS	3205
vhCDR1 (SEQ ID NO:31 из WO 2018/017864)	TNYWLG	3206
vhCDR2 (SEQ ID NO:32 из WO 2018/017864)	DIFPGGDYPNYNEKFKG	3207
vhCDR3 (SEQ ID NO:33 из WO 2018/017864)	TRGYFDV	3208
Легкая цепь (SEQ ID NO:25 из WO 2018/017864)	DIQMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLENSENQKNYLAWFQQKPGQPPKMLIYGASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPFTFGSGTKLEIKR	3209
vLCDR1 (SEQ ID NO:26 из WO 2018/017864)	KSSQSLLENSENQKNYLA	3210
vLCDR2 (SEQ ID NO:27 из WO 2018/017864)	GASTRES	3211
vLCDR3 (SEQ ID NO:28 из WO 2018/017864)	QNDHSYP	3212

Фиг. 36



Фиг. 37



Фиг. 38

Связывание PVRIG						
	Формат	Цепь 1	Цепь 2	$k_a (M^{-1}s^{-1})$	$k_d (s^{-1})$	$K_d (M)$
BsAb-1	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CHA.9.547.18-H4 CrossMab выступ	3.10E+06	1.00E-05	3.23E-12
BsAb-2	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086-CrossMab H4 выступ	2.85E+06	1.00E-05	3.51E-12
BsAb-3	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 выступ	2.15E+06	1.00E-05	4.65E-12
BsAb-4	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 выступ	2.32E+06	1.00E-05	4.32E-12
BsAb-14	ИО "откупориватель"	CPA.9.086 scFv (VH-VL) вар1	CHA.7.518.4 Fab вар2	8.50E+05	2.95E-04	3.47E-10
BsAb-18	ИО "откупориватель"	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) вар1	CPA.9.086 Fab вар2	7.60E+05	2.63E-04	3.46E-10
BsAb-13	ИО "откупориватель"	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) вар1	CHA.7.518.4 Fab вар2	2.64E+06	1.00E-05	3.78E-12
BsAb-19	ИО "откупориватель"	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) вар1	CHA.9.547.18 Fab вар2	2.58E+06	1.00E-05	3.88E-12
	МАТ	CHA.7.518.1 H4		1.00E+06	2.65E-04	2.65E-10
	МАТ	CPA.9.086-H4				Нет связывания
	МАТ	Synagis H4				Нет связывания

Фиг. 39

TIGIT binding						
	Формат	Цепь 1	Цепь 2	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_d (с ⁻¹)	K_d (M)
BsAb-1	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CHA.9.547.18-H4 CrossMab выступ	3.66E+06	1.00E-05	2.73E-12
BsAb-2	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086-CrossMab H4 выступ	6.15E+06	1.00E-05	1.63E-12
BsAb-3	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 выступ	4.76E+06	1.00E-05	2.10E-12
BsAb-4	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 выступ	4.07E+06	1.00E-05	2.46E-12
BsAb-14	ИО "откупориватель" ¹	CPA.9.086 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	4.58E+06	1.00E-05	2.18E-12
BsAb-18	ИО "откупориватель" ¹	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) var1	CPA.9.086 Fab var2	3.85E+06	1.00E-05	2.60E-12
BsAb-13	ИО "откупориватель" ¹	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) var1	CHA.7.518.4 Fab var2	2.07E+06	1.00E-08	4.83E-15
BsAb-19	ИО "откупориватель" ¹	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) var1	CHA.9.547.18 Fab var2	4.77E+06	1.00E-05	2.10E-12
	МАТ	CHA.7.518.1 H4				Нет связывания
	МАТ	CPA.9.086-H4		5.25E+06	1.00E-05	1.90E-12
	МАТ	Synagis H4				Нет связывания

Фиг. 40А

СНА.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSED AVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVTVSS	3213
vhCDR1	GYTFTDYN	3214
vhCDR2	IYPYIGGS	3215
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3216
Полноразмерная последовательность	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVR QAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMELSSLRSED AVYYCAREDKTARNAMDY WGQGL TLVTVSSESKYGPCCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKQVTKLCL VKGFFPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3217
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3218
vlCDR1	ENIYSN	3219
vlCDR2	EAT	3220
vlCDR3	QHFWGTPYT	3221
Линкер	ggggsggggsggggs	3222

Фиг. 40В

СНА.7.518.1 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMESSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS	3223
vhCDR1	GYTFTDYN	3224
vhCDR2	IYPYIGGS	3225
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3226
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTST VYMESSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS ggggsgggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRV SENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHF WGTPYTFGQGTKLEIKE SKYGPCCPPCPAPPVA() GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQV KLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3227
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDF ATYYCQHF WGTPYTFGQGTKLEIK	3228
vlCDR1	ENIYSN	3229
vlCDR2	EAT	3230
vlCDR3	QHF WGTPYT	3231
Линкер	ggggsgggsggggs	3232

Фиг. 40С

СНА.7.518.1 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTTLTVSS	3233
vhCDR1	GYTFTDYN	3234
vhCDR2	IYPYIGGS	3235
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3236
Полноразмерная последовательность	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVR QAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGT TLTVSSSESKYPPCPPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCD VSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3237
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3238
vlCDR1	ENIYSN	3239
vlCDR2	EAT	3240
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3241
Линкер	ggggsggggsggggs	3242

292/347

Фиг. 40D

CHA.7.518.1 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVVSS	3243
vhCDR1	GYTFTDYN	3244
vhCDR2	IYPYIGGS	3245
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3246
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTS TSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVVSSggggsgggsgggsgDIQMTQSPSSLSASV GDRV TITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQHFWGTPYTFG QGKLEIKESKYGPPCPPAPPVA() GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL DVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	3247
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASV GDRV TITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGKLEIK	3248
vlCDR1	ENIYSN	3249
vlCDR2	EAT	3250
vlCDR3	QHFWGTPYT	3251
Линкер	ggggsgggsgggsg	3252

Фиг. 40E

СНА.7.518.1 hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYTFTDYN</u> <u>INWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD</u> TSTSTVYME <u>LSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY</u> WGQGT <u>LVTVSS</u>	3253
vhCDR1	GYTFTDYN	3254
vhCDR2	IYPYIGGS	3255
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3256
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <u>SCKASGYTFTDYN</u> <u>INWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD</u> TSTSTVYME <u>LSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDY</u> WGQGT <u>LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK</u> <u>DYFPEPVTVSWNSGALTS</u> <u>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS</u> <u>SSLGTKTYCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP</u> <u>PCPAPPVA()</u> <u>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV</u> <u>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI</u> <u>SKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQV</u> <u>KLTLCLVKGFYPSDIAV</u> <u>EWESNGQPENNYK</u> <u>TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>	3257
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASV <u>GDRVTITCRVSENIYSN</u> <u>LAWYQQKPGKAPKLLIYEATN</u> <u>LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL</u> QPEDFATYYC <u>QHF</u> <u>WGTPYTFGQGTKLEIK</u>	3258
vlCDR1	ENIYSN	3259
vlCDR2	EAT	3260
vlCDR3	QHFWGTPYT	3261
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASV <u>GDRVTITCRVSENIYSN</u> <u>LAWYQQKPGKAPKLLIYEATN</u> <u>LAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL</u> QPEDFATYYC <u>QHF</u> <u>WGTPYTFGQGTKLEIK</u> <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL</u> QSGNSQESVTEQDSK <u>DSTYLS</u> <u>SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC</u>	3262

Фиг. 40F

СНА.7.518.1 hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFDYINWVVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS	3263
vhCDR1	GYFTFDYN	3264
vhCDR2	IYPYIGGS	3265
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3266
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFDYINWVVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSDITKVDKRVESKYGPPCPPCP APPVA(I)GPSVFLFPPKPKDITLMISRTEPVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESD GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3267
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPKGAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3268
vlCDR1	ENIYSN	3269
vlCDR2	EAT	3270
vlCDR3	QHFWGTPYT	3271
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPKGAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	3272

Фиг. 40G

CHA.7.518.1 VH Скаппа-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVTVSS	3273
vhCDR1	GYTFTDYN	3274
vhCDR2	IYPYIGGS	3275
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3276
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREDKTARNAMDY WGQGLTVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECE SKYGGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3277
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQHF WGTPYTFGQGT KLEIK	3278
vlCDR1	ENIYSN	3279
vlCDR2	EAT	3280
vlCDR3	QHF WGTPYTFGQGT KLEIK	3281
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQHF WGTPYTFGQGT KLEIKSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV	3282

296/347

Фиг. 40H

СНА.7.518.1 VH Скаппа-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSS	3283
vhCDR1	GYFTDYN	3284
vhCDR2	IYPYIGGS	3285
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3286
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRG ECESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCL VKGFFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	3287
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3288
vlCDR1	ENIYSN	3289
vlCDR2	EAT	3290
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3291
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV	3292

297/347

Фиг. 40I

СНА.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS	3293
vhCDR1	GYTFTDYN	3294
vhCDR2	IYPYIGGS	3295
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3296
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVLSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3297
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3298
vlCDR1	ENIYSN	3299
vlCDR2	EAT	3300
vlCDR3	QHFWGTPYT	3301
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3302

Фиг. 40J

СНА.7.518.1 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS	3303
vhCDR1	GYFTDYN	3304
vhCDR2	IYPYIGGS	3305
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3306
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3307
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3308
vlCDR1	ENIYSN	3309
vlCDR2	EAT	3310
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3311
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYSNLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	3312

Фиг. 40L

СНА.7.518.4 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVSS	3323
vhCDR1	GYTFTDYN	3324
vhCDR2	IYPYIGGS	3325
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3326
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDТАVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVSSggggsgggsgggsgDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKN QVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	3327
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSDFTLTISLQ PEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3328
vlCDR1	ENIYDV	3329
vlCDR2	EAT	3330
vlCDR3	QHFWGTPYT	3331
Линкер	ggggsgggsgggsg	3332

Фиг. 40M

CHA.7.518.4 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS	3333
vhCDR1	GYTFTDYN	3334
vhCDR2	IYPYIGGS	3335
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3336
Полноразмерная последовательность	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHF WGTPYTFGQGTKLEIK ggggsgggsgggsgggsgVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSSSESKYGPCCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSPDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALTHHNYTQKSLSPG	3337
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHF WGTPYTFGQGTKLEIK	3338
vlCDR1	ENIYDV	3339
vlCDR2	EAT	3340
vlCDR3	QHF WGTPYT	3341
Линкер	ggggsgggsgggsgggsg	3342

Фиг. 40N

СНА.7.518.4 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSS	3343
vhCDR1	GYTFTDYN	3344
vhCDR2	IYPYIGGS	3345
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3346
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSSggggsgggsgggsgDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPY TFGQGTKLEIKESKYGPPCPPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	3347
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	3348
vlCDR1	ENIYDV	3349
vlCDR2	EAT	3350
vlCDR3	QHFWGTPYT	3351
Линкер	ggggsgggsgggsg	3352

Фиг. 400

СНА.7.518.4 hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS	3353
vhCDR1	GYTFTDYN	3354
vhCDR2	IYPYIGGS	3355
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3356
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQV KL TCLVKGFPYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG	3357
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHF WG TPYTFGQGTKLEIK	3358
vlCDR1	ENIYDV	3359
vlCDR2	EAT	3360
vlCDR3	QHF WG TPYT	3361
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHF WG TPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3362

Фиг. 40P

СНА.7.518.4 hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSS	3363
vhCDR1	GYFTDYN	3364
vhCDR2	IYPYIGGS	3365
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3366
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSDITKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA(G)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3367
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	3368
vlCDR1	ENIYDV	3369
vlCDR2	EAT	3370
vlCDR3	QHFWGTPYT	3371
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3372

Фиг. 40Q

CHA.7.518.4 VH Скаппа-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTIVTSS	3373
vhCDR1	GYFTDYN	3374
vhCDR2	IYPYIGGS	3375
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3376
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLTIVTSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGECE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3377
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYDVLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3378
vlCDR1	ENIYDV	3379
vlCDR2	EAT	3380
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3381
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYDVLAWYQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVKDKRV	3382

Фиг. 40R

CHA.7.518.4 VH Скаппа-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSS	3383
vhCDR1	GYFTDYN	3384
vhCDR2	IYPYIGGS	3385
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3386
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGECE SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKLSLSPG	3387
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3388
vlCDR1	ENIYDV	3389
vlCDR2	EAT	3390
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3391
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV	3392

Фиг. 40S

СНА.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS	3393
vhCDR1	GYTFTDYN	3394
vhCDR2	IYPYIGGS	3395
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3396
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG	3397
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFRSGSGSGTDFLTISL QPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3398
vlCDR1	ENIYDV	3399
vlCDR2	EAT	3400
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3401
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFRSGSGSGTDFLTISL QPEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3402

Фиг. 40Т

CHA.7.518.4 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSS	3403
vhCDR1	GYTFTDYN	3404
vhCDR2	IYPYIGGS	3405
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	3406
Полноразмерная последовательность	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGLVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPG	3407
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIK	3408
vlCDR1	ENIYDV	3409
vlCDR2	EAT	3410
vlCDR3	QHFHWGTPYT	3411
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRVSENIYDVLAWYQQKPKGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQHFHWGTPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	3412

Фиг. 41В

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT ⁵ TVVSS	3423
vhCDR1	GFTFSSYA	3424
vhCDR2	ISYAGEVK	3425
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3426
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT ⁵ TVVSSggggsggggsggggsQSALTQPRASGN PGQRTVITSCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYF CAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3427
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRTVITSCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASL TISGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3428
vlCDR1	SSNMGRRP	3429
vlCDR2	SQN	3430
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3431
Линкер	ggggs ⁵ ggggs ⁵ ggggs ⁵	3432

Фиг. 41С

CPA.9.086 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQTTVTVSS	3433
vhCDR1	GFTFSSYA	3434
vhCDR2	ISYAGEVK	3435
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3436
Полноразмерная последовательность	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLggggsgggsgggsgggsgEVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSY AMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYG MDVWGQTTVTVSSSESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVKQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEDVFCSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	3437
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3438
vlCDR1	SSNMGRRP	3439
vlCDR2	SQN	3440
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3441
Линкер	ggggsgggsgggsgggsg	3442

Фиг. 41D

CPA.9.086 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TVTVSS	3443
vhCDR1	GFTFSSYA	3444
vhCDR2	ISYAGEVK	3445
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3446
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TVTVSS SgggsgggsgggsgggsQSALTQPRASGNPGQRTVISCSSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLESKYGPPCPPCAPPVA() GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEDVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3447
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRTVISCSSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3448
vlCDR1	SSNMGRRP	3449
vlCDR2	SQN	3450
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3451
Линкер	ggggsgggsgggsgggs	3452

Фиг. 41E

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVVSS	3453
vhCDR1	GFTFSSYA	3454
vhCDR2	ISYAGEVK	3455
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3456
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQQMTEKQVVKLTCLVKGFPYSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	3457
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3458
vlCDR1	SSNMGRRP	3459
vlCDR2	SQN	3460
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3461
Полноразмерная последовательность легкой цепи	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3462

Фиг. 41F

CPA.9.086 hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3463
vhCDR1	GFTFSSYA	3464
vhCDR2	ISYAGEVK	3465
vhCDR3	ARDPLPHYYGMDV	3466
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSDTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPPVA(GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAV EWESDGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3467
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3468
vlCDR1	SSNMGRRP	3469
vlCDR2	SQN	3470
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3471
Полноразмерная последовательность легкой цепи	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3472

Фиг. 41G

CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWVGQTTVTVSS	3473
vhCDR1	GFTFSSYA	3474
vhCDR2	ISYAGEVK	3475
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3476
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWVGQTTVTVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECSES KYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNWFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3477
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQTSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3478
vlCDR1	SSNMGRRP	3479
vlCDR2	SQN	3480
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3481
Полноразмерная последовательность легкой цепи	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQTSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSC	3482

Фиг. 41H

CPA.9.086 VH Слямбда-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVVSS	3483
vhCDR1	GFTFSSYA	3484
vhCDR2	ISYAGEVK	3485
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3486
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGT TTVVSSASGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS ES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3487
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGRVITISCSGSSSNMGRRPVN WYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGS QSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3488
vlCDR1	SSNMGRRP	3489
vlCDR2	SQN	3490
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3491
Полноразмерная последовательность легкой цепи	QSALTQPRASGNPGRVITISCSGSSSNMGRRPVN WYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGS QSGTSASLTIS GLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC	3492

Фиг. 4II

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3493
vhCDR1	GFTFSSYA	3494
vhCDR2	ISYAGEVK	3495
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3496
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	3497
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3498
vlCDR1	SSNMGRRP	3499
vlCDR2	SQN	3500
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3501
Полноразмерная последовательность легкой цепи	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCAVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGGQPKAAPSIVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3502

Фиг. 41J

CPA.9.086 VH hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS	3503
vhCDR1	GFTFSSYA	3504
vhCDR2	ISYAGEVK	3505
vhCDR3	ARDPLPLHYYGMDV	3506
Полноразмерная последовательность	EVQLVETGGGLIQGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVVRQAPGKGLEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3507
Варибельный домен легкой цепи (vl)	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL	3508
vlCDR1	SSNMGRRP	3509
vlCDR2	SQN	3510
vlCDR3	AVWDDIGRVLQ	3511
Полноразмерная последовательность легкой цепи	QSALTQPRASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTI SGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLGGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	3512

Фиг. 41К

СНА.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSS	3513
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3514
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3515
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3516
Полноразмерная последовательность	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMS WVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDY WGQGTLVTVSSSESKYGPCCPPCAPPA(V)GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQ MTKNQV KLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG	3517
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK	3518
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3519
vlCDR2	<u>KAS</u>	3520
vlCDR3	<u>QQGQSYPT</u>	3521
Линкер	ggggsgggsgggsg	3522

Фиг. 41L

СНА.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSS	3523
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3524
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3525
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3526
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSSggggsgggsgggsggggDIQMTQSPSSLSASVGD RITI TCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPYT FG QGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVK LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSL SLSPG	3527
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGD RITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3528
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3529
vlCDR2	<u>KAS</u>	3530
vlCDR3	<u>QQGQSYPYT</u>	3531
Линкер	ggggsgggsgggsgggg	3532

Фиг. 41M

СНА.9.547.18 scFv (VL-линкер-VH) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSGKQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYAMDY</u> WGQGTLVTVSS	3533
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3534
vhCDR2	<u>ISGGSGKQ</u>	3535
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3536
Полноразмерная последовательность	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYTFGQGTKLEIK</u> ggggsgggsgggsgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYI MSWVRQAPGKGLEWVATISGGSGKQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <u>WLLSYA MDY</u> WGQGTLVTVSSSESKYPPCPPAPPVA()GPSVFLPPPKKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3537
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYTFGQGTKLEIK</u>	3538
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3539
vlCDR2	<u>KAS</u>	3540
vlCDR3	<u>QQGQSYPYT</u>	3541
Линкер	ggggsgggsgggsgs	3542

Фиг. 41N

СНА.9.547.18 scFv (VH-линкер-VL) hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLVTVSS	3543
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3544
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3545
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3546
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLVTVSSggggsgggsgggsggggDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIKESKYGPPCPPCPAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEDVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3547
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQGQSYPYTFGQGTKLEIK	3548
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3549
vlCDR2	<u>KAS</u>	3550
vlCDR3	<u>QQGQSYPYT</u>	3551
Линкер	ggggsgggsgggsgggg	3552

Фиг. 410

СНА.9.547.18 hIgG4 Вариант 1

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSS	3553
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3554
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3555
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3556
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVVYCAKWLLSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAP PVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3557
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGGQGTKLEIK	3558
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3559
vlCDR2	<u>KAS</u>	3560
vlCDR3	<u>QQGQSYPYT</u>	3561
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3562

Фиг. 41P

СНА.9.547.18 hIgG4 Вариант 2

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSS	3563
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3564
vhCDR2	<u>ISGGGSKGQ</u>	3565
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3566
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSDTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPPVA()GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVCKQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVE WESDGGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWEEGDFVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	3567
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQOGQSYPTFGQGTKLEIK	3568
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3569
vlCDR2	<u>KAS</u>	3570
vlCDR3	<u>QOGQSYPT</u>	3571
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQOGQSYPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	3572

Фиг. 41Q

СНА.9.547.18 VH Скаппа-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGLTVVSS	3573
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3574
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3575
vhCDR3	<u>AKWLLSYYAMDY</u>	3576
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGLTVVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPSSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	3577
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK	3578
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3579
vlCDR2	<u>KAS</u>	3580
vlCDR3	<u>QQGQSYPT</u>	3581
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQ PEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVQLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV	3582

Фиг. 41R

СНА.9.547.18 VH Скаппа-VL-CH1 Crossmab hIgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Вариабельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSS	3583
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3584
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3585
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3586
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECESKYGPPCPPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG	3587
Вариабельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGGQGTKLEIK	3588
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3589
vlCDR2	<u>KAS</u>	3590
vlCDR3	<u>QQGQSYPYT</u>	3591
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPKGAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPYTFGGQGTKLEIKASTKGPVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV	3592

Фиг. 41S

CHA.9.547.18 VH hIgG4 Fc Y349C E356D L358L T366S L368A Y407V Отверстие

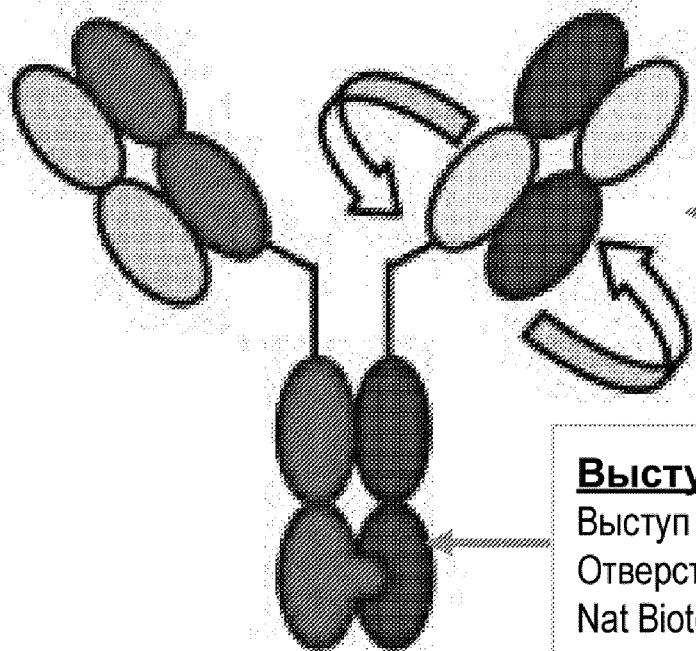
Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSS	3593
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3594
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3595
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3596
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVTVSSASASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVCTLPPSQDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	3597
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIK	3598
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3599
vlCDR2	<u>KAS</u>	3600
vlCDR3	<u>QQGQSYPT</u>	3601
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGRITITCRASQSMAIWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3602

Фиг. 41Т

СНА.9.547.18 VH hlgG4 Fc Y354C E356D M348L T366W Выступ

Сущность	Последовательность	SEQ ID NO:
Варибельный домен тяжелой цепи (vh)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYI</u> MSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVVSS	3603
vhCDR1	<u>GFTFSSYI</u>	3604
vhCDR2	<u>ISGGSKGQ</u>	3605
vhCDR3	<u>AKWLLSYAMDY</u>	3606
Полноразмерная последовательность	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYI</u> MSWVRQAPGKGLEWVATISGGSKGQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWLLSYAMDYWGQGLTVVSSASASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLIHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPCQDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLSPG	3607
Варибельный домен легкой цепи (vl)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQKQPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFRSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIK	3608
vlCDR1	<u>QSMAIW</u>	3609
vlCDR2	<u>KAS</u>	3610
vlCDR3	<u>QQGQSYPYT</u>	3611
Полноразмерная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSMAIWLSWYQKQPGKAPKLLIY <u>KASKSHT</u> GVPSRFRSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC <u>QQGQSYPYT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	3612

Фиг. 42



Технология CrossMab

(Обмен доменов CH1 и CL)

MAbs. 2016 Aug-Sep; 8(6): 1010–1020.

Выступ в отверстие

Выступ (COM902 HC): S354C E356D M358L T366W + CrossMab

Отверстие (COM701 HC): Y349C E356D M358L T366S L368A Y407V

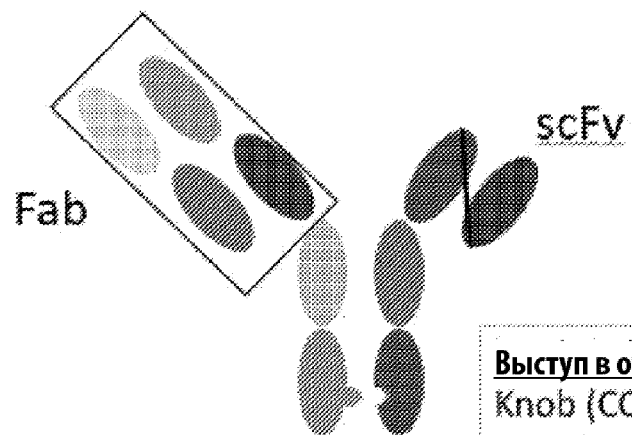
Nat Biotechnol. 1998 Jul;16(7):677-81.

330/347

Изображение: Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul 5; 108(27): 11187–11192

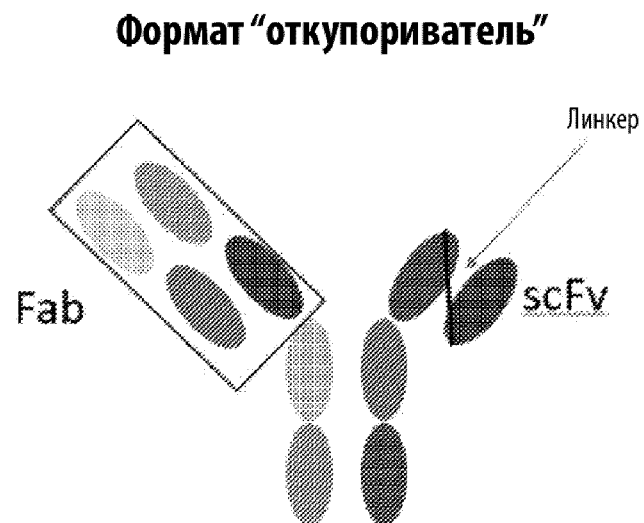
Фиг. 43

Формат "откупориватель"



Выступ в отверстие
Knob (COM701 HC): S354C E356D M358L T366W
Hole (COM902 HC): Y349C E356D M358L T366S L368A Y407V

Фиг. 44



Изволюметрическая гетеродимеризация

Вариант 1: E233P L234V L235A G236del S267K S357Q S364K

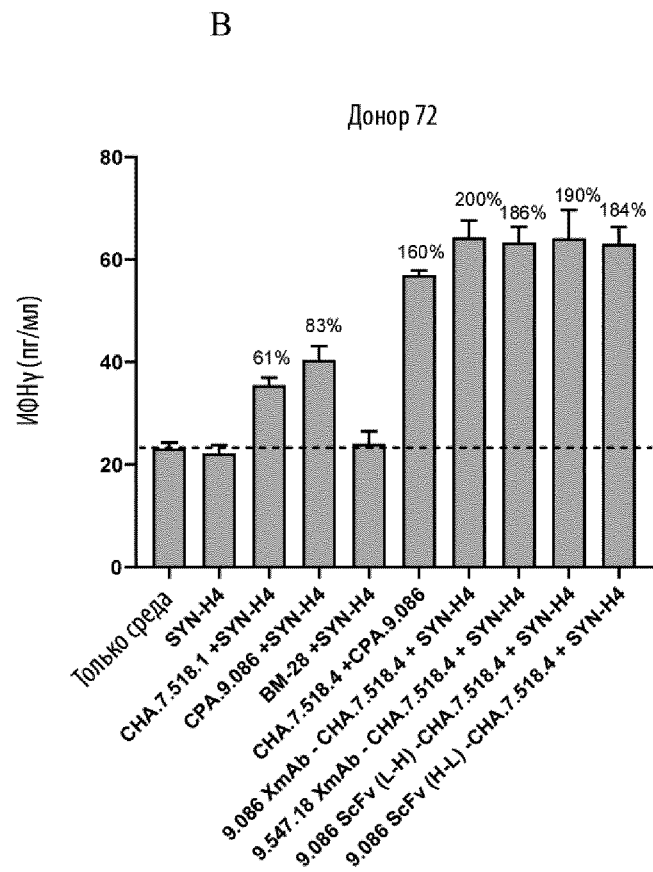
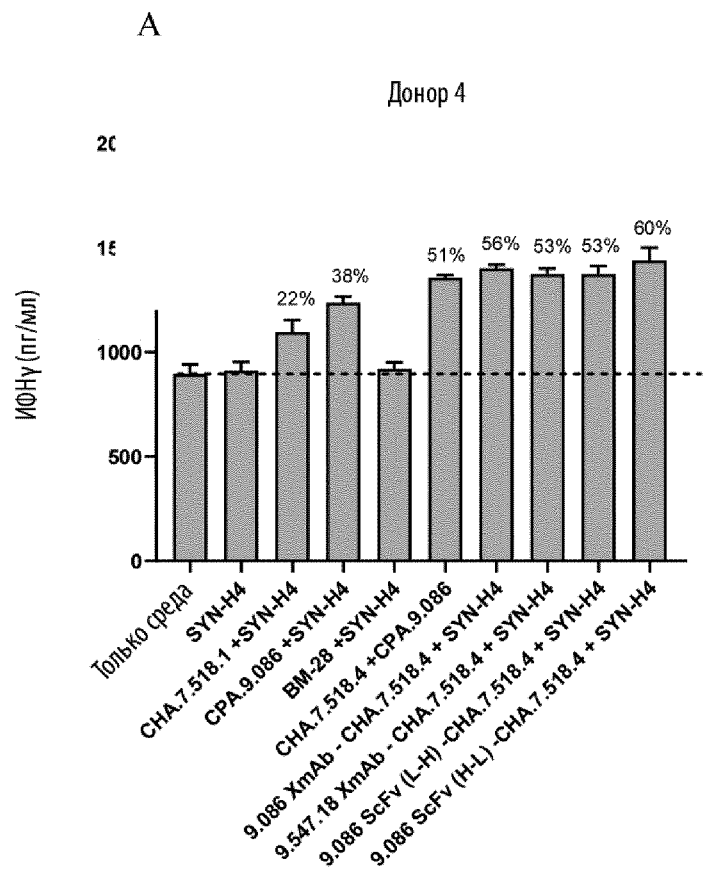
Вариант 2: N208D (только формат Fab) E233P F234V L235A
G236del S267K Q295E L368D K370S N384D Q418E N421D

Мутации, которые содействуют сайленсингу Fc(E233P L234V L235A G236del S267K) которые комбинирую с мутациями гетеродимеризации

Фиг. 45

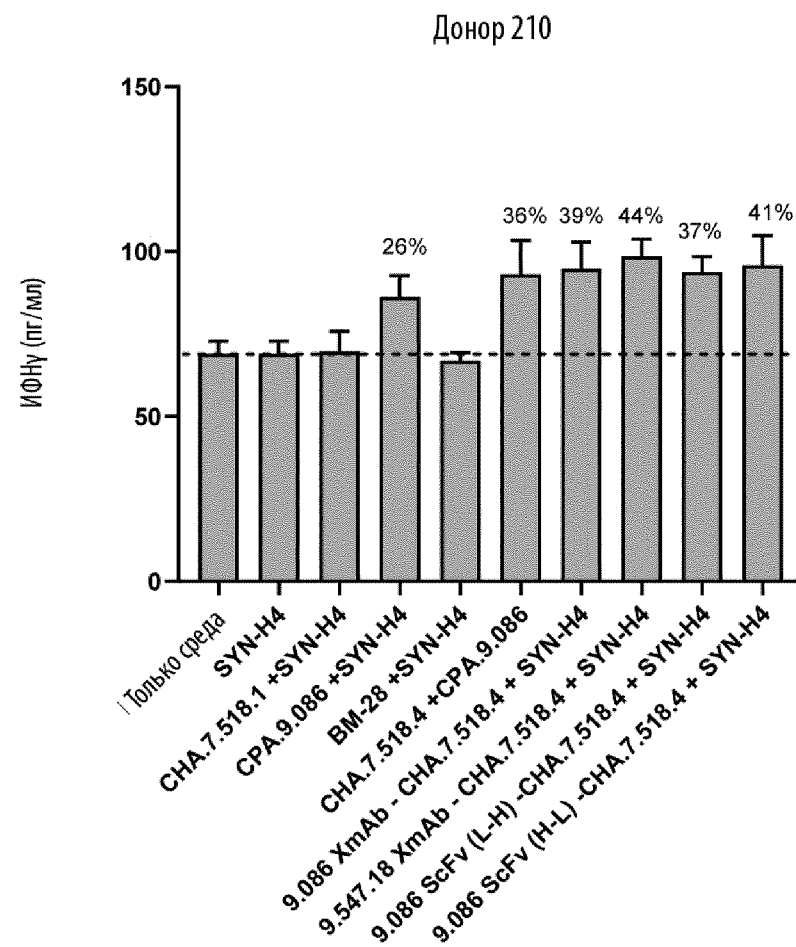
Конструкция	Формат	Плечо 1	Плечо 2	Мономер ЭХ-СВЭЖХ (%)	Конечный выход (мг/л)	Конечный мономер ЭХ-СВЭЖХ (%)	% правильного (МС)
BsAb-1	ВИО CrossMab	СНА.7.518.4- отверстие	СНА.9.547.18- выступ	89.52	45.6	98.3	31.7
BsAb-2	ВИО CrossMab	СНА.7.518.4- отверстие	СРА.9.086- выступ	86.78	34.4	99.3	73.1
BsAb-3	ВИО "откупориватель"	СНА.7.518.4- отверстие	СРА.9.086-выступVL-VH	55.67	7.5	82.5	100
BsAb-4	ВИО "откупориватель"	СНА.7.518.4- отверстие	СРА.9.086-выступVH-VL	86.55	16.6	85.0	100
BsAb-13	ИО "откупориватель"	СНА.9.547.18 scFv (VH-VL) вар1	СНА.7.518.4 Fab вар2	84.82	50.8	95.5	100
BsAb-14	ИО "откупориватель"	СРА.9.086 scFv (VH-VL) вар1	СНА.7.518.1 Fab вар2	88.17	682.3	99.8	100
BsAb-18	ИО "откупориватель"	СНА.7.518.1 scFv (VL-VH) вар1	СРА.9.086 Fab вар2	76.15	67.3	94.4	100
BsAb-19	ИО "откупориватель"	СНА.7.518.4 scFv (VL-VH) вар1	СНА.9.547.18 Fab вар2	49.83	63.0	96.3	95
	мАт	СНА.7.518.1	СНА.7.518.1	НО	4983	96.2	НО
	мАт	СНА.7.518.4	СНА.7.518.4	96.65	452.0	97.1	НО
	мАт	СРА.9.086	СРА.9.086	82.01	896.6	99.4	НО
	мАт	СНА.9.547.18	СНА.9.547.18	98.26	116.0	97.9	НО
	НО – Не Определено						

Фиг. 46А и 46В

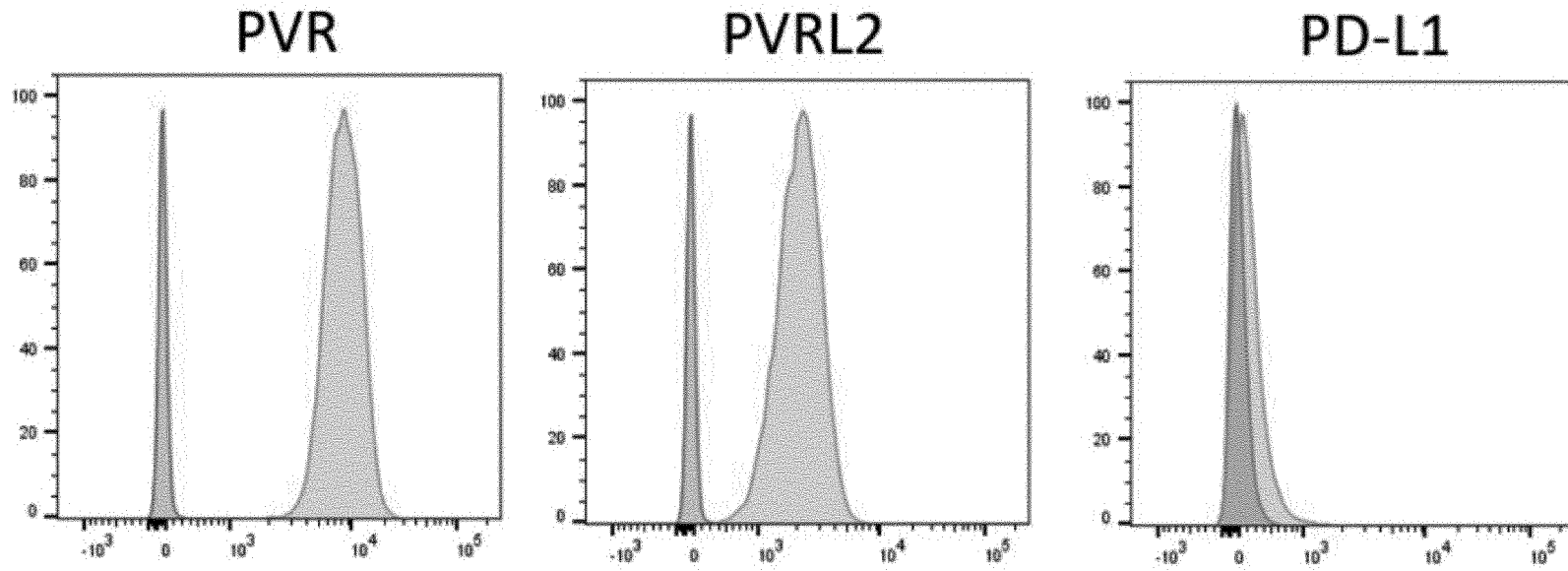


Фиг. 46С

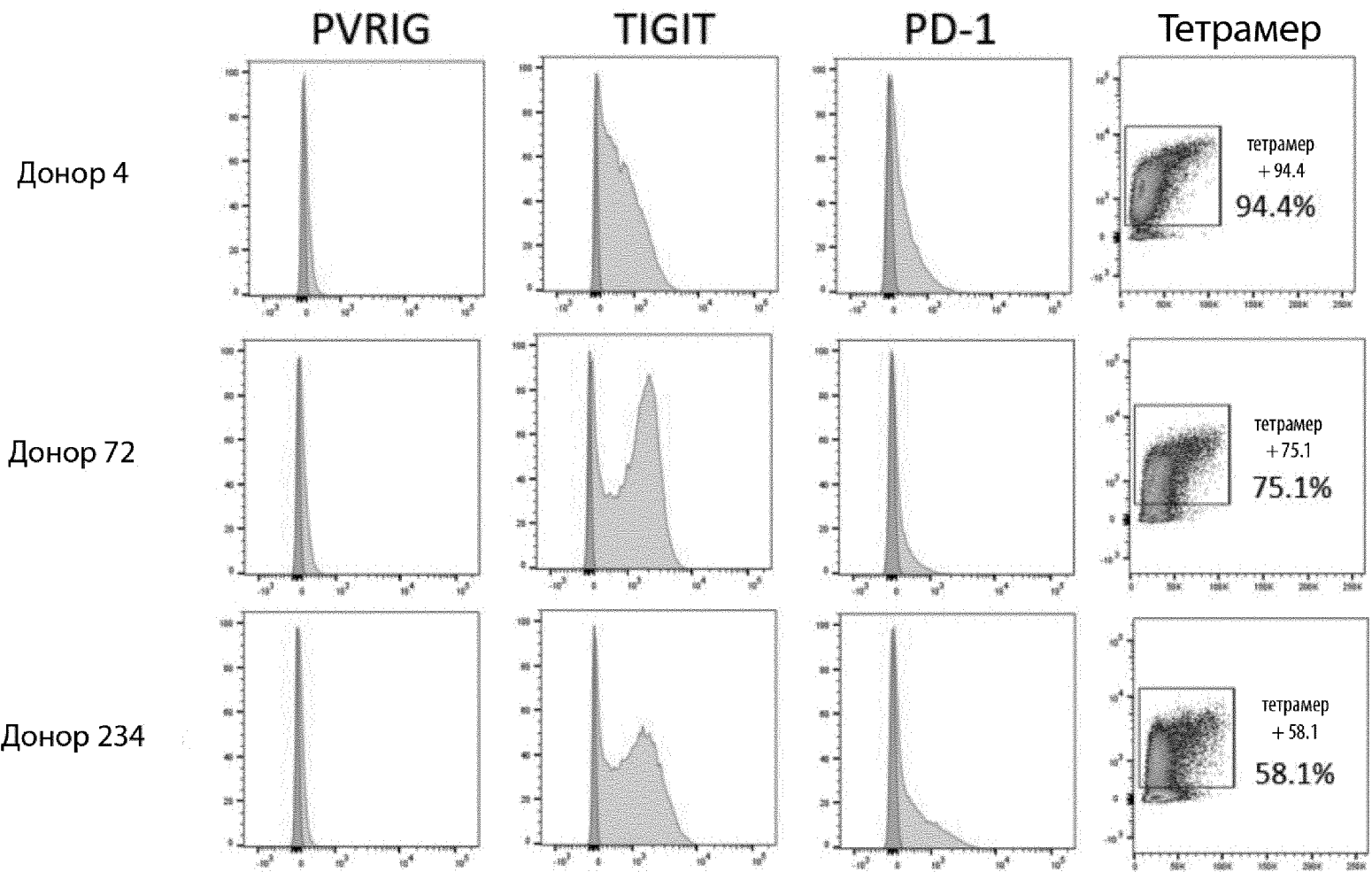
С



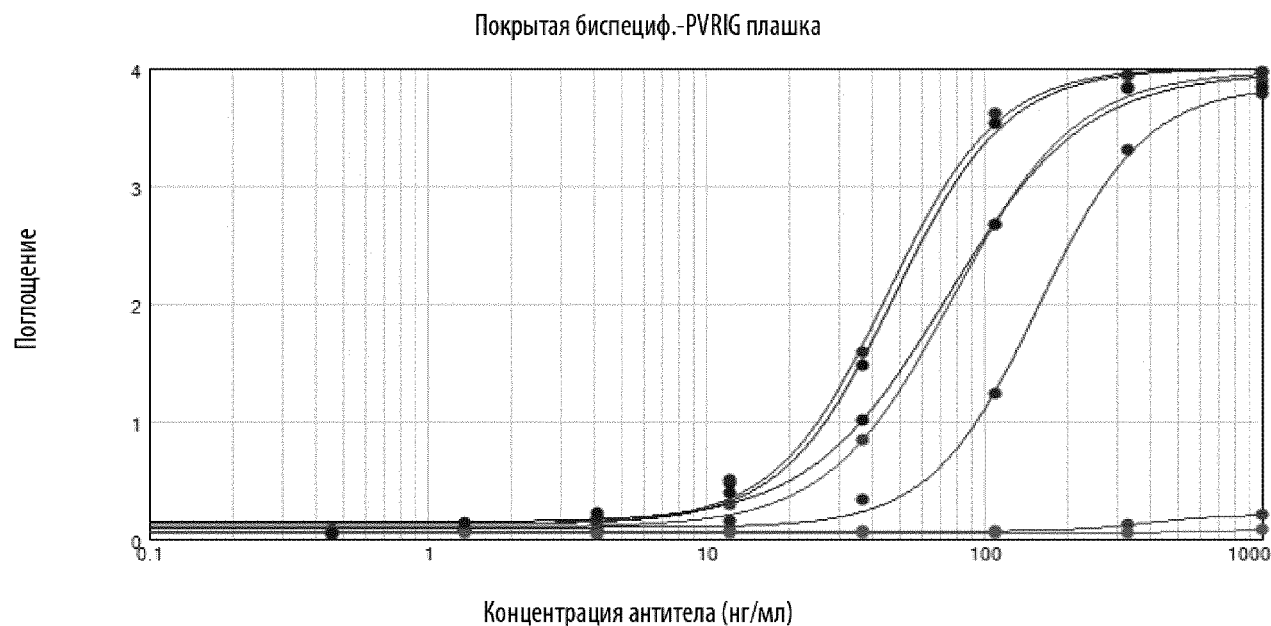
Фиг. 47



Фиг. 48



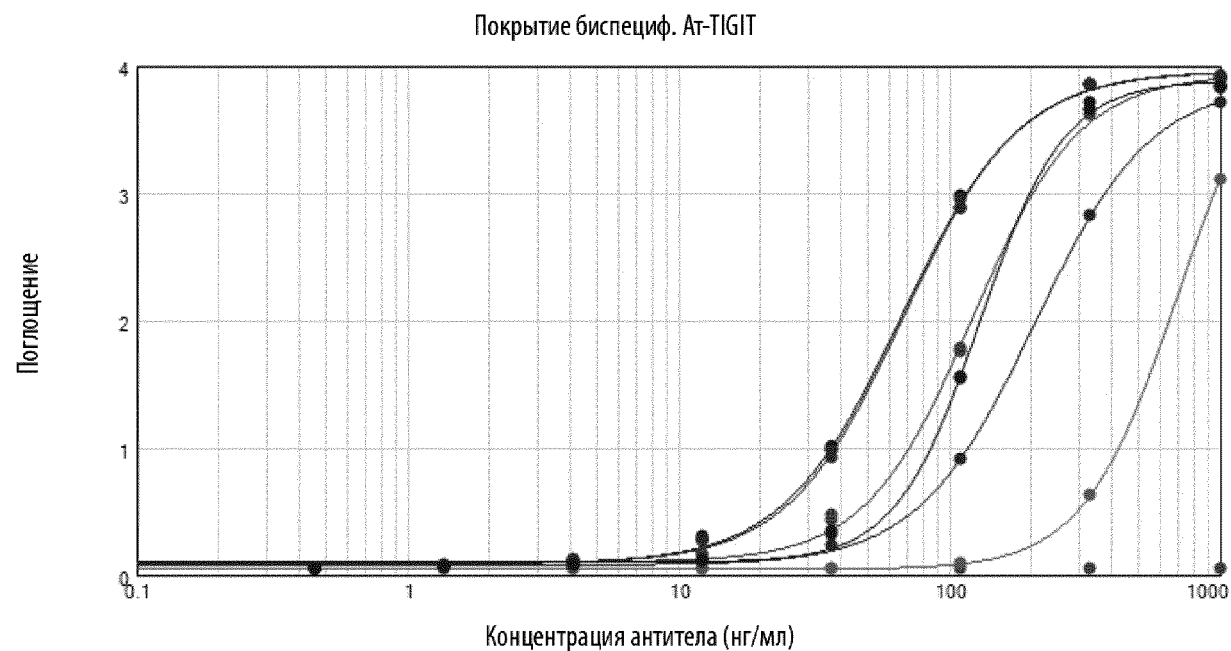
Фиг. 49



338/347

	Формат	Цепь 1	Цепь 2
●График№1	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CHA.9.547.18-H4 CrossMab выступ
●График№2	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086-CrossMab H4 выступ
●График№3	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.1-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 выступ
●График№4	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.1-H4 hole	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 выступ
●График№5	МАТ	CHA.7.518.1 H4	
●График№6	МАТ	CPA.9.086 H4	
●График№7	ВИО CrossMab	CHA.7.518.1-CrossMab H4 выступ	CPA.9.086-H4 отверстие

Фиг. 50



339/347

	Формат	Цепь 1	Цепь 2
● График№1	ВИО CrossMab	СНА.7.518.1-Н4 отверстие	СНА.9.547.18-Н4 CrossMab выступ
● График№2	ВИО CrossMab	СНА.7.518.1-Н4 отверстие	СРА.9.086-CrossMab Н4 выступ
● График№3	ВИО "откупориватель"	СНА.7.518.1-Н4 отверстие	СРА.9.086 scFv (VL-VH)-Н4 выступ
● График№4	ВИО "откупориватель"	СНА.7.518.1-Н4 отверстие	СРА.9.086 scFv (VH-VL)-Н4 выступ
● График№5	mAb	СНА.7.518.1 Н4	
● График№6	mAb	СРА.9.086 Н4	
● График№7	ВИО CrossMab	СНА.7.518.1-CrossMab Н4 выступ	СРА.9.086-Н4 отверстие

Фиг. 51

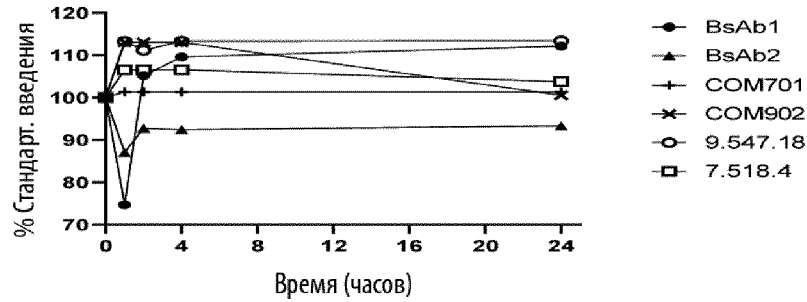
	EC50 (nM)		Скоррект. EC50	
	Покрытие PVRIG	Покрытие TIGIT	Покрытие PVRIG	Покрытие TIGIT
CHA.9.547.18 Crossmab- CHA7.518.4 H4	1020	1380	377.4	510.6
CRA.9.086 Crossmab- CHA7.518.4 H4	513	813	380	601
CRA.9.086 scFv (VL-VH)-CHA7.518.1 H4	320	447	320	447
CRA.9.086 scFv (VH-VL)-CHA7.518.1 H4	301	453	301	453
CHA7.518.1 H4	HO	Нет связывания	HO	Нет связывания
CRA.9.086 H4	Нет связывания	HO	Нет связывания	HO
CRA.9.086 Crossmab- CHA7.518.1 H4	493	867	365	641
HO=Не Определено				

Фиг. 52

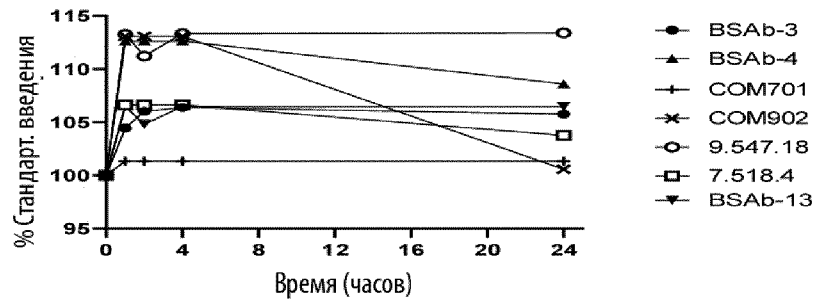
	Формат	Цепь 1	Цепь 2	pI	pH7,4		pH6,0	
					Tm1	Tm2	Tm1	Tm2
BsAb-1	ВИО CrossMab	CHA.7.518.4-H4 отверстие	CHA.9.547.18-H4 CrossMab выступ	7.99	60.1	71.2	60.5	70.9
BsAb-2	ВИО CrossMab	CHA.7.518.4-H4 отверстие	CPA.9.086-CrossMab H4 выступ	7.45	54.9	72.2	56.4	72.7
BsAb-3	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.4-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VL-VH)-H4 выступ	6.68	51.7	72.3	50.9	72.3
BsAb-4	ВИО "откупориватель"	CHA.7.518.4-H4 отверстие	CPA.9.086 scFv (VH-VL)-H4 выступ	6.68	53.3	72.3	53.3	72.3
BsAb-14	ИО "откупориватель"	CHA.9.547.18 scFv (VH-VL) H4 var1	CHA.7.518.4 Fab H4 var2	7.01	54.0	70.3	53.5	71.2
BsAb-18	ИО "откупориватель"	CPA.9.086 scFv (VH-VL) H4 var1	CHA.7.518.1 Fab H4 var2	6.56	54.5	71.4	54.3	71.4
BsAb-13	ИО "откупориватель"	CHA.7.518.1 scFv (VL-VH) H4 var1	CPA.9.086 Fab H4 var2	6.68	60.4	HO	60.1	78.1
BsAb-19	ИО "откупориватель"	CHA.7.518.4 scFv (VL-VH) H4 var1	CHA.9.547.18 Fab H4 var2	8.08	55.6	70.2	55.6	71.2
	мАт	CHA.7.518.1 H4		7.24	65.4	73.0	64.1	74.1
	мАт	CPA.9.086 H4		7.93	63.3	HO	62.4	HO
	мАт	Synagis H4		8.08	65.2	77.1	63.3	77.1
	мАт	CHA.9.547.18		8.36	66.2	70.8	64.4	73.2
	мАт	CHA.7.518.4		6.89	64.6	71.4	63.1	73.2
	HO= Не Определено							

Фиг. 53А

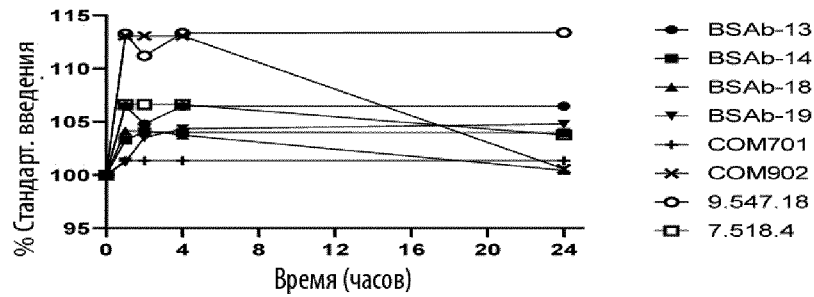
Формат 1 Кислотная стабильность – Интактный Не-восстановленный % T=0



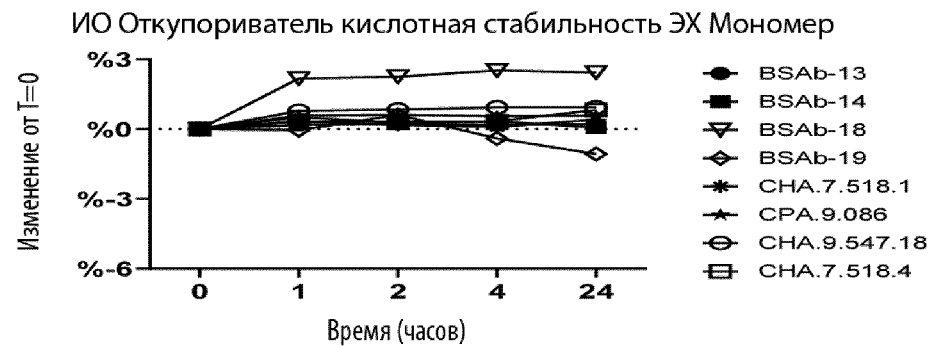
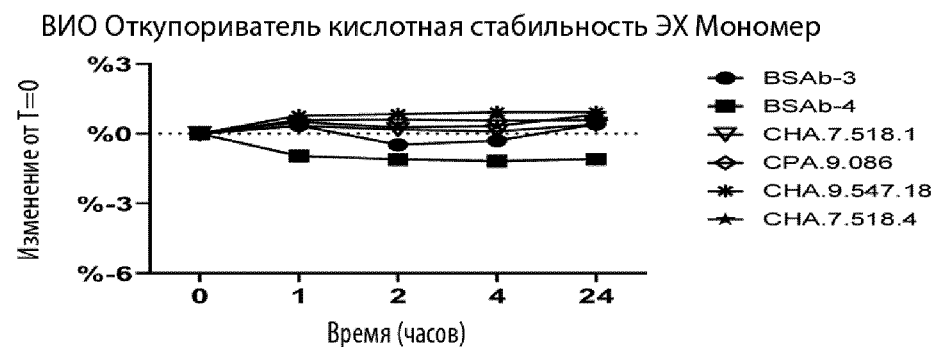
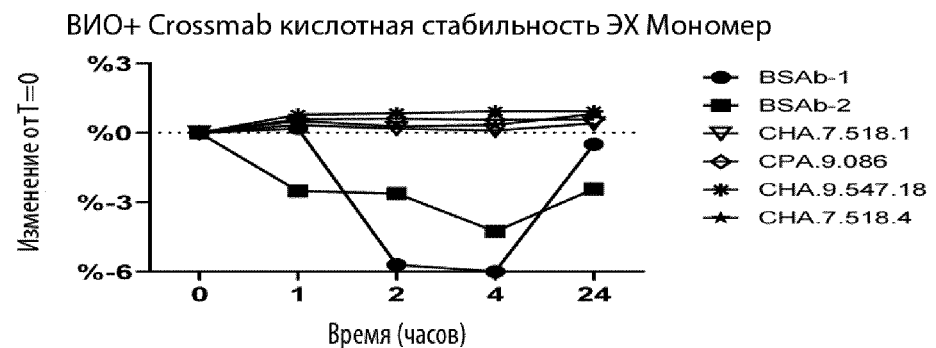
Формат 2 Кислотная стабильность – Интактный Не-восстановленный % T=0



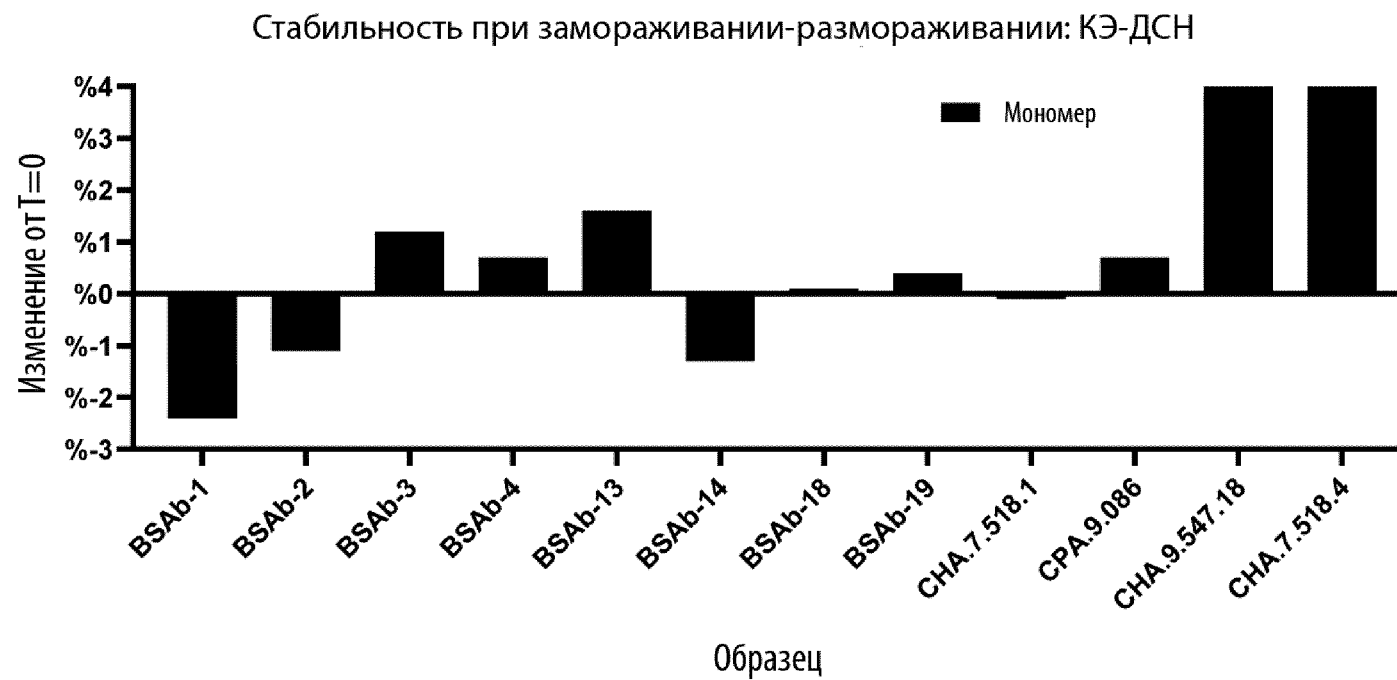
Формат 3 Кислотная стабильность – Интактный Не-восстановленный % T=0



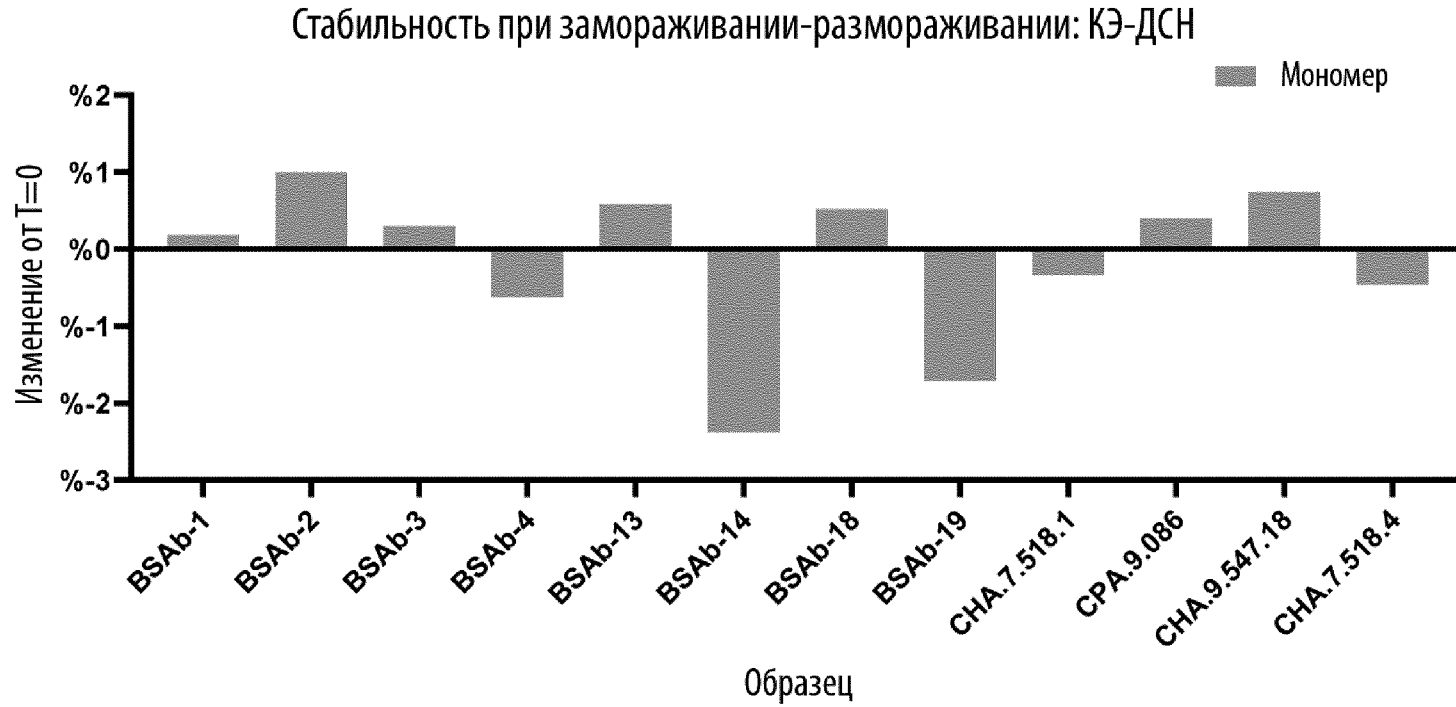
Фиг. 53В



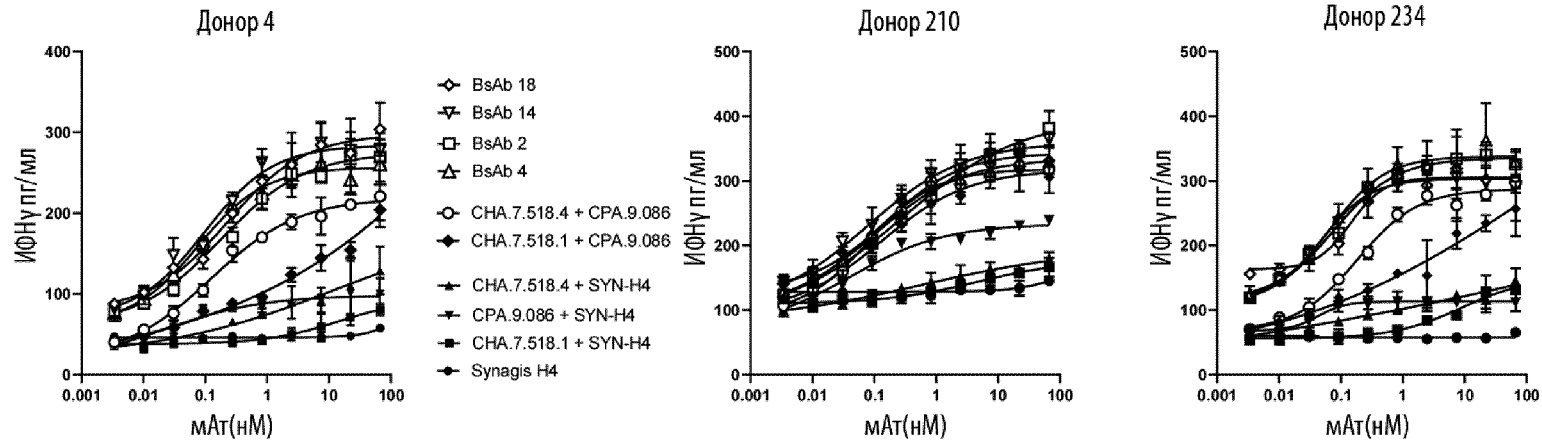
Фиг. 53С



Фиг. 53D



Фиг. 54А



Антитело для обработки	Максимальное высвобождение ИФНγ (пг/мл)	Максимальное увеличение ИФНγ % по сравнению с изотипом	EC ₅₀ (нМ)	Антитело для обработки	Максимальное высвобождение ИФНγ (пг/мл)	Максимальное увеличение ИФНγ % по сравнению с изотипом	EC ₅₀ (нМ)	Антитело для обработки	Максимальное высвобождение ИФНγ (пг/мл)	Максимальное увеличение ИФНγ % по сравнению с изотипом	EC ₅₀ (нМ)
SYN-H4	57.6	Н/П	Н/П	SYN-H4	145.3	Н/П	Н/П	SYN-H4	65.1	Н/П	Н/П
CHA.7.518.1+ SYN-H4	80.3	39.4%	14.4	CHA.7.518.1+ SYN-H4	166.3	14.5	4.71	CHA.7.518.1+ SYN-H4	131.6	102.1	8.84
CHA.7.518.4 + SYN-H4	128.7	123.4%	13.2	CHA.7.518.4 + SYN-H4	179.5	23.5	0.589	CHA.7.518.4 + SYN-H4	144.9	122.6	НС
CPA.9.086 + SYN-H4	100.0	73.6%	0.0236	CPA.9.086 + SYN-H4	238.9	64.5	0.0414	CPA.9.086 + SYN-H4	111.6	71.4	0.0427
CHA.7.518.1 + CPA.9.086	204.2	254.5%	НС	CHA.7.518.1 + CPA.9.086	305.5	110.3	0.127	CHA.7.518.1 + CPA.9.086	256.8	294.5	НС
CHA.7.518.4 + CPA.9.086	221.0	283.7%	0.124	CHA.7.518.4 + CPA.9.086	317.0	118.2	0.0791	CHA.7.518.4 + CPA.9.086	297.4	356.8	0.182
BsAb 2	269.2	367.4%	0.179	BsAb 2	381.6	162.7	0.283	BsAb 2	325.6	400.1	0.0739
BsAb 4	260.8	352.9%	0.0762	BsAb 4	329.1	126.5	0.100	BsAb 4	329.7	406.4	0.0699
BsAb 14	277.7	382.2%	0.0977	BsAb 14	364.2	150.7	0.0789	BsAb 14	291.7	348.0	0.0471
BsAb 18	304.0	427.7%	0.222	BsAb 18	330.7	127.6	0.153	BsAb 18	295.7	354.3	0.142

Фиг. 54В

	EC50 (нМ)								
	Донор 4			Донор 210			Донор 234		
	N=1	N=2	Среднее	N=1	N=2	Среднее	N=1	N=2	Среднее
SYN-H4	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
СНА.7.518.1 + SYN-H4	14.4	25.6	20	4.71	46.2	25.455	8.84	5.71	7.275
СНА.7.518.4 + SYN-H4	13.2	0.744	6.972	0.589	0.286	0.4375	НС	0.496	0.496
СНА.9.086 + SYN-H4	0.0236	0.0372	0.0304	0.0414	0.0274	0.0344	0.0427	0.0132	0.02795
СНА.7.518.1 + СНА.9.086	НС	0.457	0.457	0.127	19.0	9.5635	НС	НС	НС
СНА.7.518.4 + СНА.9.086	0.124	0.0912	0.1076	0.0791	0.167	0.12305	0.182	0.162	0.172
BsAb2	0.179	0.171	0.175	0.283	НС	0.283	0.0739	0.0786	0.07625
BsAb4	0.0762	0.059	0.0676	0.1	0.0261	0.06305	0.0699	0.0245	0.0472
BsAb14	0.0977	0.285	0.19135	0.0789	0.091	0.08495	0.0471	0.146	0.09655
BsAb18	0.222	0.196	0.209	0.153	0.0686	0.1108	0.142	0.139	0.1405
Н/П=Не Применимо									
НС= Несходимость									