

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040861**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.08

(21) Номер заявки
201790834

(22) Дата подачи заявки
2015.10.13

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)

(54) МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛ К PD-L1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/063,852; 62/094,847; 62/198,545;
62/213,076

(32) 2014.10.14; 2014.12.19; 2015.07.29;
2015.09.01

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/US2015/055390

(87) WO 2016/061142 2016.04.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НОВАРТИС АГ (CH); ДАНА-
ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЮТ,
ИНК.; ПРЕЗИДЕНТ ЭНД ФЕЛЛОУЗ
ОФ ГАРВАРД КОЛЛЕДЖ (US)**

(72) Изобретатель:
**Фриман Гордон Джеймс, Шарп Эрлин
Хелен, Фрэй Герхард Йоханн, Чан
Хван Вэнь, Матараса Дженнифер
Мари, Дранофф Гленн (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2014055897
WO-A2-2010036959
US-A1-2011209230
US-A1-2009055944

JULIE R. BRAHMER ET AL.: "Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, BOSTON, MA, US, vol. 366, no. 26, 28 June 2012 (2012-06-28), pages 2455-2465, XP002685330, ISSN: 1533-4406, DOI: 10.1056/NEJMOA1200694, the whole document

Suzanne L. Topalian ET AL.: "Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer", The New England journal of medicine, 28 June 2012 (2012-06-28), pages 2443-2454, XP055098235, United States DOI: 10.1056/NEJMoa1200690, Retrieved from the Internet: URL:http://search.proquest.com/docview/1022620071 [retrieved on 2014-01-23], the whole document

WO-A1-2010077634
WO-A1-2014022332

(57) Представлены молекулы антител, которые специфически связываются с PD-L1. Также описаны комбинированные способы терапии, включающие молекулы антител против PD-L1. Молекулы антител против PD-L1 можно использовать для лечения, предупреждения и/или диагностики злокачественных или инфекционных состояний и нарушений.

B1**040861****040861 B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет временной заявки США № 62/063852, поданной 14 октября 2014 г., временной заявки США № 62/094847, поданной 19 декабря 2014 г., временной заявки США № 62/198545, поданной 29 июля 2015 г., и временной заявки США № 62/213076, поданной 1 сентября 2015 г., содержание вышеупомянутых заявок включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Список последовательностей

Изобретение содержит список последовательностей, который предоставлен в электронной форме в формате ASCII и включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 13 октября 2015 г., названа C2160-7003WO_SL.txt и имеет размер 310216 байт.

Уровень техники

Способность Т-клеток опосредовать иммунный ответ против антигена требует двух различных сигнальных взаимодействий (Viglietta, V. et al. (2007) *Neurotherapeutics* 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Во-первых, антиген, который экспонирован на поверхности антигенпрезентирующих клеток (APC), презентуется антигенспецифической наивной CD4⁺ Т-клетке. Такое презентирование доставляет сигнал через Т-клеточный рецептор (TCR), который предписывает Т-клетке инициировать иммунный ответ, специфичный к презентуемому антигену. Во-вторых, различные коstimулирующие и ингибиторные сигналы, опосредуемые взаимодействиями между APC и определенными молекулами Т-клеточной поверхности, запускают активацию и пролиферацию Т-клеток и, в конечном итоге, их ингибирование.

Иммунная система строго контролируется сетью коstimулирующих и коингибиторных лигандов и рецепторов. Эти молекулы предоставляют второй сигнал для активации Т-клеток и обеспечивают сбалансированную сеть положительных и отрицательных сигналов для максимизации иммунных ответов против инфекции, одновременно ограничивая иммунитет к собственным компонентам (Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) *J. Exp. Med.* 208 (3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* 8:279-288). Примеры коstimулирующих сигналов включают связывание между лигандами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на APC и рецепторами CD28 и CTLA-4 на CD4⁺ Т-лимфоцитах (Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) *Immunol. Rev.* 229:307-321). Связывание B7.1 или B7.2 с CD28 стимулирует активацию Т-клеток, в то время как связывание B7.1 или B7.2 с CTLA-4 ингибирует такую активацию (Dong, C. et al. (2003) *Immunol. Res.* 28 (1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) *Алл. Rev. Immunol.* 23:515-548). CD28 конститутивно экспрессируется на поверхности Т-клеток (Gross, J., et al. (1992) *J. Immunol.* 149:380-388), в то время как экспрессия CTLA-4 быстро повышается после активации Т-клеток (Linsley, P. et al. (1996) *Immunity* 4:535-543).

Другие лиганды рецептора CD28 включают группу родственных молекул B7, также известную как "суперсемейство B7" (Coyle, A. J. et al. (2001) *Nature Immunol.* 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Известно несколько представителей семейства B7, в том числе B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), лиганд индуцибельного коstimулятора (ICOS-L), лиганд 1 белка запрограммированной смерти (PD-L1; B7-H1), лиганд 2 белка запрограммированной смерти (PD-L2; B7-DC), B7-H3, B7-H4 и B7-H6 (Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7).

Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1) является ингибиторным представителем расширенного семейства CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток (Okazaki et al. (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). Другие представители семейства CD28 включают CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. Было идентифицировано два гликопротеиновых лиганда PD-1 на клеточной поверхности: лиганд 1 белка запрограммированной смерти (PD-L1) и лиганд 2 белка запрограммированной клеточной смерти 2 (PD-L2). Было показано, что при связывании с PD-1 PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток и секрецию цитокинов (Freeman et al. (2000) *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman et al. (2001) *Nat Immunol* 2:261-8; Carter et al. (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) *Clin Cancer Res* 11:2947-53).

PD-L1 (также известный как белок кластера дифференцировки 274 (CD274) или гомолог 1 B7 (B7-H1)) представляет собой трансмембранный белок 1 типа размером 40 кДа. PD-L1 связывается с его рецептором, PD-1, находящемся на активированных Т-клетках, В-клетках и миелоидных клетках, модулируя активацию или ингибирование. Как PD-L1, так и PD-L2, являются гомологами B7, которые связываются с PD-1, но не связываются с CD28 или CTLA-4 (Blank et al. (2005) *Cancer Immunol Immunother.* 54:307-14). Связывание PD-L1 с его рецептором PD-1 на Т-клетках доставляет сигнал, который ингибирует опосредуемую TCR активацию продукции IL-2 и пролиферацию Т-клеток. Механизм вовлекает ингибирование фосфорилирования ZAP70 и его связывания с CD3 ζ , (Sheppard et al. (2004) *FEBS Lett.* 574:37-41). Передача сигнала PD-1 ослабляет фосфорилирование активирующей петли PKC-9 в результате передачи сигнала TCR, необходимое для активации факторов транскрипции NF- κ B и AP-1 и для продукции IL-2. PD-L1 также связывается с коstimулирующей молекулой CD80 (B7-1), но не CD86 (B7-2)

(Butte et al. (2008) *Mol Immunol.* 45:3567-72).

Было показано, что экспрессия PD-L1 на клеточной поверхности активируется посредством стимуляции IFN- γ . Экспрессия PD-L1 была обнаружена при многих злокачественных опухолях, включая карциному легкого, яичника и толстого кишечника, и различные миеломы человека, и она часто ассоциируется с плохим прогнозом (Iwai et al. (2002) *PNAS* 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) *Clin Cancer Res* 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) *Intern. Immun.* 19:813-24; Thompson et al. (2006) *Cancer Res.* 66:3381-5). Было предположено, что PD-L1 играет роль в опухолевом иммунитете путем повышения апоптоза клонов антигенспецифических Т-клеток (Dong et al. (2002) *Nat Med* 8:793-800). Также было предположено, что PD-L1 может быть вовлечен в воспаление слизистой оболочки кишечника, и ингибирование PD-L1 подавляет истощающее заболевание, ассоциированное с колитом (Kanai et al. (2003) *J Immunol* 171:4156-63).

Учитывая важность иммунных каскадов контроля в регуляции иммунного ответа, существует потребность в разработке новых средств, которые модулируют активность иммуноингибиторных белков, таких как PD-L1, таким образом, обеспечивая активацию иммунной системы. Такие средства можно использовать, например, для иммунотерапии злокачественной опухоли и для лечения других состояний, таких как хроническая инфекция.

Сущность изобретения

В настоящем описании описаны молекулы антител (например, гуманизированные молекулы антител), которые связываются с лигандом белка запрограммированной смерти 1 (PD-L1) с высокой аффинностью и специфичностью. В одном варианте осуществления молекулы антител против PD-L1 содержат новую комбинацию каркасных областей (например, FW1, FW2, FW3 и/или FW4), например, новые комбинации каркасных областей тяжелой цепи и/или каркасных областей легкой цепи. Также предусматриваются молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие молекулы антител, экспрессирующие векторы, клетки-хозяева и способы получения молекул антител. Также предусматриваются иммуноконъюгаты, полиспецифические или биспецифические молекулы антител и фармацевтические композиции, содержащие молекулы антител. Молекулы антител против PD-L1, описанные в настоящем описании, можно использовать (отдельно или в комбинации с другими средствами и способами терапии) для лечения, предупреждения и/или диагностики нарушений, таких как злокачественные нарушения (например, солидные опухоли и опухоли мягких тканей), а также инфекционные заболевания (например, хронические инфекционные нарушения или сепсис). Кроме того, в настоящем описании описаны способы и композиции, содержащие комбинацию двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

(i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, презентацию опухолевого антигена);

(ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активацию и/или мобилизацию В-клеток и/или Т-клеток); или

(iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли.

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании). Таким образом, в настоящем описании описаны композиции и способы для обнаружения PD-L1, а также способы лечения различных нарушений, включая злокачественную опухоль и/или инфекционные заболевания, с использованием молекул антител против PD-L1 и их комбинаций.

Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к молекуле антитела (например, выделенная или рекомбинантная молекула антитела), имеющей одно или несколько из следующих свойств:

(i) связывается с PD-L1, например, PD-L1 человека, с высокой аффинностью, например, с константой аффинности по меньшей мере приблизительно 10^7 M^{-1} , как правило, приблизительно 10^8 M^{-1} , и, более конкретно, приблизительно от 10^9 M^{-1} до 10^{10} M^{-1} или прочнее;

(ii) по существу не связывается с CD28, CTLA-4, ICOS или BTLA;

(iii) ингибирует или снижает связывание PD-L1 с рецептором, например, PD-1 или CD80 (B7-1), или с обоими из них;

(iv) специфически связывается с эпитопом на PD-L1, например, с тем же или сходным эпитопом, что и эпитоп, распознаваемый моноклональным антителом мыши BAP058 или химерным антителом BAP058, например, BAP058-chi;

(v) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и аффинность, и специфичность связывания, что и любое из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O;

(vi) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и аффинность, и специфичность связывания, что и молекула антитела (например, переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи), описанная в табл. 1;

(vii) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и аффинность, и специфичность связывания, что и молекула антитела (например, переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи), имеющая аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1;

(viii) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и аффинность, и специфичность связывания, что и молекула антитела (например, переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи), кодируемая нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1;

(ix) ингибирует, например, конкурентно ингибирует, связывание второй молекулы антитела с PD-L1, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описанную в настоящем описании, например, молекулу антитела, выбранную, например, из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O;

(x) связывает такой же или перекрывающийся эпитоп со второй молекулой антитела к PD-L1, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описанную в настоящем описании, например, молекулу антитела, выбранную, например, из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O;

(xi) конкурирует за связывание и/или связывает тот же эпитоп, что и вторая молекула антитела к PD-L1, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описанную в настоящем описании, например, молекулу антитела, выбранную из, например, любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O;

(xii) обладает одним или несколькими биологическими свойствами молекулы антитела, описанной в настоящем описании, например, молекулы антитела, выбранной из, например, любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O;

(xiii) имеет одно или несколько фармакокинетических свойств молекулы антитела, описанной в настоящем описании, например, молекулы антитела, выбранной из, например, любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O;

(xiv) ингибирует один или несколько видов активности PD-L1, например, приводит к одному или нескольким из: увеличения уровня инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, увеличения опосредуемой Т-клеточным рецептором пролиферации или снижения иммунного ускользания злокачественных клеток; или

(xv) связывает PD-L1 человека и перекрестно реагирует с PD-L1 яванского макака.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с PD-L1 с высокой аффинностью, например, с K_d , которая является приблизительно такой же или является по меньшей мере приблизительно на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% более высокой или более низкой, чем K_D молекулы антитела против PD-L1 мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1, например, молекулы антитела против PD-L1 мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления K_D молекулы антитела против PD-L1 мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1 составляет менее чем приблизительно 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 или 0,05 нМ, например, при измерении способом Biacore. В некоторых вариантах осуществления K_D молекулы антитела против PD-L1 мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1 составляет менее чем приблизительно 0,2 нМ, например приблизительно 0,171 нМ. В других вариантах осуществления K_D молекулы антитела против PD-L1 мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1 составляет менее чем приблизительно 10, 5, 3, 2 или 1 нМ, например, при измерении по связыванию с клетками, экспрессирующими PD-L1 (например, клетками 300.19). В некоторых вариантах осуществления K_D молекулы антитела против PD-L1 мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1 составляет менее чем приблизительно 1 нМ, например приблизительно 0,285 нМ.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 связывается с PD-L1 с K_d

медленнее чем 1×10^{-4} , 5×10^{-5} или $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, например приблизительно $6,33 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 связывается с PD-L1 с K_a быстрее чем 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 или $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$, например приблизительно $3,07 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии молекулы антитела является более высоким, например, по меньшей мере приблизительно в 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз более высоким, чем уровень экспрессии молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела, например, молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела экспрессируется в клетках CHO.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 снижает один или несколько видов активности, ассоциированных с PD-L1, с IC_{50} (концентрация при ингибировании 50%), которая является приблизительно такой же или более низкой, например, по меньшей мере приблизительно на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% более низкой, чем IC_{50} молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1, например, молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления IC_{50} молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1 составляет менее чем приблизительно 6, 5, 4, 3, 2 или 1 нМ, например, при измерении по связыванию с клетками, экспрессирующими PD-L1 (например, клетками 300.19). В некоторых вариантах осуществления IC_{50} молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела против PD-L1 составляет менее чем приблизительно 4 нМ, например приблизительно 3,40 нМ (или приблизительно 0,51 мкг/мл). В некоторых вариантах осуществления снижаемая активность, ассоциированная с PD-L1, представляет собой связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 связывается с мононуклеарными клетками периферической крови (PBMC), активируемыми стафилококковым энтеротоксином В (SEB). В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 увеличивает экспрессию IL-2 в цельной крови, активированной SEB. Например, антитело против PD-L1 увеличивает экспрессию IL-2 по меньшей мере приблизительно в 2, 3, 4 или 5 раз по сравнению с экспрессией IL-2, когда используют изотипический контроль (например, IgG4).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 имеет увеличенную стабильность, например, является по меньшей мере приблизительно в 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз более стабильной *in vivo* или *in vitro*, чем молекула антитела мыши или химерная молекула антитела против PD-L1, например, молекула антитела мыши или химерная молекула антитела против PD-L1, описанная в настоящем описании.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 представляет собой гуманизованную молекулу антитела, и она имеет показатель риска на основе анализа Т-клеточных эпитопов, составляющий 300-700, 400-650, 450-600, или показатель риска, как описано в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну антигенсвязывающую область, например, вариабельную область или ее антигенсвязывающий фрагмент, из антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре вариабельных области из антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну или две вариабельных области тяжелой цепи из антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на

80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну или две переменных области легкой цепи из антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает константную область тяжелой цепи для IgG4, например, IgG4 человека. В одном варианте осуществления IgG4 человека включает замену в положении 228 (например, замену Ser на Pro). В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает константную область тяжелой цепи для IgG1, например, IgG1 человека. В одном варианте осуществления IgG1 человека включает замену в положении 297 (например, замену Asn на Ala). В другом варианте осуществления IgG1 человека включает замену в положении 265, замену в положении 329, или обе из них (например, замену Asp на Ala в положении 265 и/или замену Pro на Ala в положении 329). В одном варианте осуществления IgG1 человека включает замену в положении 234, замену в положении 235, или обе из них (например, замену Leu на Ala в положении 234 и/или замену Leu на Ala в положении 235). В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в табл. 3, или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) ей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает константную область легкой цепи каппа, например, константную область легкой цепи каппа человека. В одном варианте осуществления константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в табл. 3, или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) ей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает константную область тяжелой цепи IgG4, например, IgG4 человека, и константную область легкой цепи каппа, например, константную область легкой цепи каппа человека, например, константную область тяжелой и легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в табл. 3, или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) ей. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает константную область тяжелой цепи IgG1, например, IgG1 человека, и константную область легкой цепи каппа, например, константную область легкой цепи каппа человека, например, константную область тяжелой и легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в табл. 3 или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) ей. В одном варианте осуществления IgG1 человека включает замену в положении 297 (например, замена Asn на Ala). В другом варианте осуществления IgG1 человека включает замену в положении 265, замену в положении 329, или обе из них (например, замена Asp на Ala в положении 265 и/или замена Pro на Ala в положении 329). В одном варианте осуществления IgG1 человека включает замену в положении 234, замену в положении 235, или обе из них (например, замена Leu на Ala в положении 234 и/или замена Leu на Ala в положении 235).

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает переменный домен и константную область тяжелой цепи, переменный домен и константную область легкой цепи, или и те, и другие, содержащие аминокислотную последовательность BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемые нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей. Молекула антитела против PD-L1 необязательно содержит лидерную последовательность из тяжелой цепи, легкой цепи, или из обеих из них.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три определяющих комплементарность области (CDR) из переменной области тяжелой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере од-

ну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает замену в CDR легкой цепи, например, одну или несколько замен в CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 или кодируемую нуклеотидно последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает все шесть CDR из антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1, или в высокой степени сходные CDR, например, CDR, которые являются идентичными или которые имеют по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен). В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 может включать любые CDR, описанные в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает замену в CDR легкой цепи, например, одну или несколько замен в CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR согласно Kabat et al. (например, по меньшей мере одну, две или три CDR согласно определению Kabat, как указано в табл. 1) из вариабельной области тяжелой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-R, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей; или имеющего по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR согласно Kabat et al., показанных в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR согласно Kabat et al. (например, по меньшей мере одну, две или три CDR согласно определению Kabat, как указано в табл. 1) из вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в

настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-R, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей; или имеющего по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR согласно Kabat et al., показанных в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR согласно Kabat et al. (например, по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR согласно определению Kabat, как указано в табл. 1) из переменных областей тяжелой и легкой цепей антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-R, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей; или имеющего по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух, трех, четырех, пяти или шести CDR согласно Kabat et al., показанных в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает все шесть CDR согласно Kabat et al. (например, все шесть CDR согласно определению Kabat, как указано в табл. 1) из переменных областей тяжелой и легкой цепей антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-R, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичного) любой из вышеупомянутых последовательностей; или имеющего по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно всех шести CDR согласно Kabat et al., показанных в табл. 1. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 может включать любую CDR, описанную в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три гипервариабельных петли согласно Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три гипервариабельных петли согласно определению Chothia, как показано в табл. 1) из переменной области антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или по меньшей мере аминокислоты из этих гипервариабельных петель, которые контактируют с PD-L1; или которое имеет по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех гипервариабельных петель согласно Chothia et al., представленных в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три гипервариабельных петли согласно Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три гипервариабельных петли согласно определению Chothia, как указано в табл. 1) переменной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или по меньшей мере аминокислоты из этих гипервариабельных петель, которые контактируют с PD-L1; или которое имеет по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например,

мер, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех гипервариабельных петель согласно Chothia et al., представленных в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных петель (например, по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных петель согласно определению Chothia, как указано в табл. 1) из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или по меньшей мере аминокислоты из этих гипервариабельных петель, которые контактируют с PD-L1; или которое имеет по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух, трех, четырех, пяти или шести гипервариабельных петель согласно Chothia et al., показанных в табл. 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает все шесть гипервариабельных петель (например, все шесть гипервариабельных петель согласно определению Chothia, как указано в табл. 1) антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, или в высокой степени сходные гипервариабельные петли, например, гипервариабельные петли, которые являются идентичными или которые имеют по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен); или которые имеют по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно всех шести гипервариабельных петель согласно Chothia et al., показанных в табл. 1. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 может включать любую гипервариабельную петлю, описанную в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три гипервариабельных петли, которые имеют те же канонические структуры, что и соответствующая гипервариабельная петля антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, например, те же канонические структуры, что и по меньшей мере петля 1 и/или петля 2 вариабельных доменов тяжелой и/или легкой цепей антитела, описанного в настоящем изобретении. См., например, Chothia et al. (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al. (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798 для описания канонических структур гипервариабельных петель. Эти структуры можно определить путем изучения таблиц, представленных в этих ссылках.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает комбинацию CDR или гипервариабельных петель, определяемых согласно Kabat et al. и Chothia et al.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из вариабельной области тяжелой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O, согласно определению Kabat и Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли согласно определению Kabat и Chothia, как указано в табл. 1); или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) любой из вышеупомянутых последовательностей; или которые имеют по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR или гипервариабельных петель согласно Kabat и/или Chothia, показанных в табл. 1.

Например, молекула антитела против PD-L1 может включать CDR1 VH согласно Kabat et al., или гипервариабельную петлю 1 VH согласно Chothia et al., или их комбинацию, например, как показано в

табл. 1. В одном варианте осуществления комбинация CDR согласно Kabat и Chothia для CDR1 VH включает аминокислотную последовательность GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 195) или аминокислотную последовательность, по существу идентичную ей (например, имеющую по меньшей мере одно аминокислотное изменение, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или инсерций, например, консервативных замен)). Кроме того, молекула антитела против PD-L1 может включать, например, CDR 2-3 VH согласно Kabat et al. и CDR 1-3 VL согласно Kabat et al., например, как представлено в табл. 1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления каркасные области определяют на основе комбинации CDR, определяемых согласно Kabat et al., и гипервариабельных петель, определяемых согласно Chothia et al. Например, молекула антитела против PD-L1 может включать FR1 VH, определяемую на основе гипервариабельной петли 1 VH согласно Chothia et al., и FR2 VH, определяемую на основе CDR 1-2 VH согласно Kabat et al., например, как показано в табл. 1. Кроме того, молекула антитела против PD-L1 может включать, например, FR 3-4 VH, определяемые на основе CDR 2-3 VH согласно Kabat et al. и FR 1-4 VL, определяемые на основе CDR 1-3 VL согласно Kabat et al.

Молекула антитела против PD-L1 может содержать любую комбинацию CDR или гипервариабельных петель согласно определениям Kabat и Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-R, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, согласно определению Kabat и Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три CDR согласно определению Kabat и Chothia, как указано в табл. 1).

В одном варианте осуществления, например, варианте осуществления, включающем вариабельную область, CDR (например, CDR согласно Chothia или CDR согласно Kabat) или другую последовательность, упоминаемую в настоящем описании, например, в табл. 1, молекула антитела представляет собой моноспецифическую молекулу антитела, биспецифическую молекулу антитела или представляет собой молекулу антитела, которая содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела, например, половинное антитело или антигенсвязывающий фрагмент половинного антитела. В вариантах осуществления молекула антитела представляет собой биспецифическую молекулу антитела, обладающую первой специфичностью связывания в отношении PD-L1 и второй специфичностью связывания в отношении TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5), PD-1 или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления вторая специфичность связывания в отношении TIM-3, LAG-3 и/или PD-1 включает аминокислотную последовательность или кодируется нуклеотидной последовательностью, как описано в настоящем описании (например, как описано в разделе под названием "Ингибиторы молекул иммунной точки контроля", начинающемся на стр.218 настоящего описания ниже (включая все публикации, упомянутые в нем)).

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает:

- (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 195; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3; и
- (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 9, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 10 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 11.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает:

- (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 195; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3; и
- (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 12, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 14.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 4. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 195.

В одном варианте осуществления вариабельная каркасная область легкой или тяжелой цепи (например, область, охватывающая по меньшей мере FR1, FR2, FR3 и необязательно FR4) молекулы антитела против PD-L1 может быть выбрана из: (а) вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи, включающей по меньшей мере 80, 85, 87% 90, 92, 93, 95, 97, 98% или предпочтительно 100% аминокислотных остатков из вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи человека, например, остатка вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи зрелого антитела человека, последо-

вательности эмбрионального типа человека или консенсусной последовательности человека; (b) вариативной каркасной области легкой или тяжелой цепи, включающей от 20 до 80%, от 40 до 60%, от 60 до 90% или от 70 до 95% аминокислотных остатков из вариативной каркасной области легкой или тяжелой цепи человека, например, остатка вариативной каркасной области легкой или тяжелой цепи зрелого антитела человека, последовательности эмбрионального типа человека или консенсусной последовательности человека; (c) не являющейся человеческой каркасной области (например, каркасной области грызуна); или (d) не являющейся человеческой каркасной области, которая была модифицирована, например, для удаления антигенных или цитотоксических детерминант, например, деиммунизирована или частично гуманизирована. В одном варианте осуществления вариативная каркасная область легкой или тяжелой цепи (в частности, FR1, FR2 и/или FR3) включает последовательность вариативной каркасной области легкой или тяжелой цепи, по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичную, или идентичную, каркасным областям сегмента VL или VH гена эмбрионального типа человека.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит вариативный домен тяжелой цепи, имеющий по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, десять, пятнадцать или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций в аминокислотной последовательности BAP058-chi-NC, например, аминокислотную последовательность области FR из целой вариативной области, например, показанной на фиг. 8A-8B, или SEQ ID NO: 16. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит вариативный домен тяжелой цепи, имеющий одно или несколько: Q в положении 1, I в положении 2, T в положении 3, V или K в положении 5, P в положении 9, T в положении 10, V в положении 11, K в положении 12, T в положении 15, E или Q в положении 16, T в положении 17, L в положении 18, R или T в положении 19, I или V в положении 20, T в положении 21, T в положении 23, G, V или F в положении 24, I в положении 37, R в положении 38, A, или P, или S в положении 40, T или R в положении 41, S в положении 42, Q или K в положении 43, M, или L, или V в положении 48, R в положении 67, F, или V, или L в положении 68, I в положении 70, S в положении 71, A, K или R в положении 72, D, или T, или N в положении 74, T или K в положении 76, N в положении 77, Q в положении 78, F, или V, или L в положении 79, S или V в положении 80, L в положении 81, E, или K, или T в положении 82, M в положении 83, T или N в положении 84, N в положении 85, V или M в положении 86, K, или R, или D в положении 87, T, или A, или P в положении 88, A или V в положении 89, T в положении 91, или T в положении 93, аминокислотной последовательности BAP058-chi-NC, например, аминокислотной последовательности FR из целой вариативной области, например, показанной на фиг. 8A-8B, или SEQ ID NO: 16.

Альтернативно или в комбинации с заменами в тяжелой цепи BAP058-chi-NC, описанными в настоящем описании, молекула антитела против PD-L1 содержит вариативный домен легкой цепи, имеющий по меньшей мере одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, десять, пятнадцать, двадцать или более аминокислотных изменений, например, аминокислотных замен или делеций, в аминокислотной последовательности BAP058-chi-LC, например, аминокислотной последовательности, представленной на фиг. 9A-9B, или SEQ ID NO: 17. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит вариативный домен тяжелой цепи, имеющий одно или несколько из: E или A в положении 1, V в положении 2, V или Q в положении 3, L в положении 4, T в положении 7, P в положении 8, D или L или S или A в положении 9, S или T в положении 10, Q или L в положении 11, P в положении 12, V или L или A в положении 13, T в положении 14, P или L в положении 15, K в положении 16, Q или E в положении 17, K или P в положении 18, A в положении 19, T в положении 20, L в положении 21, S в положении 22, L в положении 37, A в положении 43, R или Q в положении 45, I в положении 58, A или S или P в положении 60, S в положении 63, Y в положении 67, E в положении 70, F в положении 73, K в положении 74, N в положении 76, S или R в положении 77, I или L в положении 78, E в положении 79, P или A в положении 80, D в положении 81, F, или I, или V, или A в положении 83, G в положении 84, T, или V, или Y в положении 85, или Y в положении 87 аминокислотной последовательности BAP058-chi-LC, например, аминокислотной последовательности, представленной на фиг. 10A-10B или SEQ ID NO: 24 или 26.

В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает одну, две, три или четыре каркасных области тяжелой цепи (например, аминокислотная последовательность VHFW, представленная в табл. 2 или кодируемая нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 2), или последовательность, по существу идентичную им.

В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает одну, две, три или четыре каркасных области легкой цепи (например, аминокислотная последовательность VLFW, представленная в табл. 2 или кодируемая нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 2), или последовательность, по существу идентичную им.

В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает одну, две, три или четыре каркасных области тяжелой цепи (например, аминокислотная последовательность VHFW, представленная в табл. 2 или кодируемая нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 2), или последовательность, по существу идентичную им; и одну, две, три или четыре каркасных области легкой цепи (например, аминокислотная последовательность VLFW, представленная в табл. 2 или кодируемую

BAP058-hum09 (например, SEQ ID NO: 176). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 легкой цепи (VLFW3) из BAP058-hum02 (например, SEQ ID NO: 178). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 легкой цепи (VLFW3) из BAP058-hum03 или BAP058-Clone-K (например, SEQ ID NO: 180). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 легкой цепи (VLFW3) из BAP058-hum07 (например, SEQ ID NO: 182). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 легкой цепи (VLFW3) из BAP058-hum13 или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 184).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum01, BAP058-hum02 или BAP058-hum14 (например, SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) и SEQ ID NO: 144 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum07 или BAP058-hum16 (например, SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) и SEQ ID NO: 144 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum04, BAP058-hum12 или BAP058-Clone-L (например, SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 134 (VHFW2), и SEQ ID NO: 148 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum06, BAP058-hum09, BAP058-hum15 или BAP058-Clone-M (например, SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 136 (VHFW2), и SEQ ID NO: 146 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum08 или BAP058-hum17 (например, SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) и SEQ ID NO: 150 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum03, BAP058-hum11, BAP058-Clone-K или BAP058-Clone-N (например, SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) и SEQ ID NO: 146 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum13 или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) и SEQ ID NO: 152 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum05 (например, SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2), и SEQ ID NO: 150 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum10 (например, SEQ ID NO: 130 (VHFW1), SEQ ID NO: 142 (VHFW2) и SEQ ID NO: 146 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, кроме того, содержит каркасную область 4 тяжелой цепи (VHFW4) из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 154).

- 12 -

(VHFW2) и SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum11 (например, SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) и SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum12 (например, SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 134 (VHFW2) и SEQ ID NO: 148 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum12 (например, SEQ ID NO: 162 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) и SEQ ID NO: 174 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum13 или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) и SEQ ID NO: 152 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum13 или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 166 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2) и SEQ ID NO: 184 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum14 (например, SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) и SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum14 (например, SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) и SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum15 (например, SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 136 (VHFW2) и SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum15 (например, SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) и SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum16 (например, SEQ ID NO: 124 (VHFW1), SEQ ID NO: 138 (VHFW2) и SEQ ID NO: 144 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum16 (например, SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) и SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-hum17 (например, SEQ ID NO: 126 (VHFW1), SEQ ID NO: 140 (VHFW2) и SEQ ID NO: 150 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-hum17 (например, SEQ ID NO: 156 (VLFW1), SEQ ID NO: 168 (VLFW2) и SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи из BAP058-Clone-N (например, SEQ ID NO: 128 (VHFW1), SEQ ID NO: 132 (VHFW2) и SEQ ID NO: 146 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи из BAP058-Clone-N (например, SEQ ID NO: 158 (VLFW1), SEQ ID NO: 170 (VLFW2) и SEQ ID NO: 172 (VLFW3)).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1, кроме того, содержит каркасную область 4 тяжелой цепи (VHFW4) из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 154) и каркасную область 4 легкой цепи (VLFW4) из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O (например, SEQ ID NO: 186).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит каркасную область тяжелой цепи, имеющую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как показано на фиг. 4 или 6. В другом варианте осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи, имеющую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как показано на фиг. 4 или 6. В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи, имеющую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как показано на фиг. 4 или 6, и каркасную область легкой цепи, имеющую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как показано на фиг. 4 или 6.

В одном варианте осуществления вариативный домен тяжелой или легкой цепи, или как тяжелой, так и легкой цепи, молекулы антитела против PD-L1 включает аминокислотную последовательность, которая по существу идентична аминокислотной последовательности, описанной в настоящем описании, например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентична вариативной области антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или которое отличается по меньшей мере на 1 или 5 остатков, но менее чем 40, 30, 20 или 10 остатков, от вариативной области антитела, описанного в настоящем изобретении.

В одном варианте осуществления вариативная область тяжелой или легкой цепи, или как тяжелой, так и легкой цепи, молекулы антитела против PD-L1 включает аминокислотную последовательность,

кодируемую последовательностью нуклеиновой кислоты, описанной в настоящем описании, или нуклеиновой кислоты, которая гибридизуется с последовательностью нуклеиновой кислоты, описанной в настоящем описании (например, последовательности нуклеиновой кислоты, представленные в табл. 1 и 2), или комплементарной ей последовательностью, например, в условиях низкой жесткости, средней жесткости или высокой жесткости, или в других условиях гибридизации, описанных в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре антигенсвязывающих области, например, вариабельных области, имеющих аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей или которая отличается не более чем на 1, 2, 5, 10 или 15 аминокислотных остатков от последовательностей, представленных в табл. 1). В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 включает домен VH и/или VL, кодируемый нуклеиновой кислотой, имеющей нуклеотидную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей или которая отличается не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в табл. 1).

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных замен). В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или обладающую одной, двумя, тремя или более заменами, инсерциями или делециями, например, консервативными заменами). В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, имеющих аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1), или а последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных замен).

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR и/или гипервариабельных петли из вариабельной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, как обобщенно представлено в табл. 1, или последовательность, по существу идентичную им (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную им, и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных замен). В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR и/или гипервариабельных петли из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, как обобщенно представлено в табл. 1, или последовательность, по существу идентичную им (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную им, и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных изменений). В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит все шесть CDR и/или гипервариабельных петель, описанных в настоящем описании, например, описанных в табл. 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 имеет вариабельную область, которая имеет идентичную последовательность, или которая отличается на 1, 2, 3 или 4 аминокислоты от вариабельной области, описанной в настоящем описании (например, области FR, описанной в настоящем описании).

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 представляет собой полноразмерное антитело или его фрагмент (например, Fab, F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv)). В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 представляет собой моно-

клональное антитело или антитело с одной специфичностью. Молекула антитела против PD-L1 также может представлять собой гуманизированную, химерную молекулу антитела, молекулу антитела животного семейства верблюжьих, молекулу антитела акулы или полученную *in vitro* молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 представляет собой гуманизированную молекулу антитела. Тяжелые и легкие цепи молекулы антитела против PD-L1 могут быть полноразмерными (например, антитело может включать по меньшей мере одну, и предпочтительно две полные тяжелые цепи, и по меньшей мере одну, и предпочтительно две полные легкие цепи) или могут включать антигенсвязывающий фрагмент (например, Fab, F(ab')₂, Fv, одноцепочечный Fv-фрагмент, однодоменное антитело, диантитело (dAb), двухвалентное антитело или биспецифическое антитело, или их фрагмент, их однодоменный вариант или антитело животного семейства верблюжьих).

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 имеет форму биспецифической или мультиспецифической молекулы антитела. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела имеет первую специфичность связывания в отношении PD-L1 и вторую специфичность связывания в отношении TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), PD-1 или PD-L2. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и TIM-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и LAG-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5). В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и CEACAM-1. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и CEACAM-5. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и PD-1. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-L1 и PD-L2. Любую комбинацию вышеупомянутых молекул можно получать в виде мультиспецифической молекулы антитела, например, триспецифического антитела, которое включает первую специфичность связывания в отношении PD-L1 и вторую и третью специфичность связывания в отношении одного или нескольких из: TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), PD-1 или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления вторая и/или третья специфичность связывания в отношении TIM-3, LAG-3 и/или PD-1 вовлекает аминокислотную последовательность или кодируется нуклеотидной последовательностью, как описано в настоящем описании (например, как описано в разделе под названием "Ингибиторы молекул иммунной точки контроля", начинающемся на стр. 218 настоящего описания ниже (включая все публикации, упомянутые в нем)).

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с биспецифической молекулой, содержащей одно или несколько из: TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), PD-1 или PD-L2. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела, используемая в комбинации, связывается с CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5) и LAG-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела, используемая в комбинации, связывается с CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5) и TIM-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела, используемая в комбинации, связывается с LAG-3 и TIM-3.

В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 имеет константную область тяжелой цепи (Fc), выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно, константной области тяжелой цепи IgG1 или IgG2 (например, IgG1, IgG2 или IgG4 человека). В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи представляет собой IgG1 человека. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 имеет константную область легкой цепи, выбранную, например, из константных областей легкой цепи каппа или лямбда, предпочтительно каппа (например, каппа человека). В одном варианте осуществления константная область является измененной, например, мутантной, для модификации свойств молекулы антитела против PD-L1 (например, для повышения или снижения одного или нескольких из: связывания Fc-рецептора, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, функции эффекторных клеток или функции комплемента). Например, константная область является мутантной в положениях 296 (с М на Y), 298 (с S на T), 300 (с Т на Е), 477 (с Н на К) и 478 (с N на F) для изменения связывания Fc-рецептора (например, мутантные положения соответствуют положениям 132 (с М на Y), 134 (с S на T), 136 (с Т на Е), 313 (с Н на К) и 314 (с N на F) SEQ ID NO: 212 или 214; или положениям 135 (с М на Y), 137 (с S на T), 139 (с Т на Е), 316 (с Н на К) и 317 (с N на F) SEQ ID NO: 215, 216, 217 или 218). В другом варианте осуществления константная область тяжелой цепи IgG4, например, IgG4 человека, является мутантной в положении 228 (например, с S на Р), например, как показано в табл. 3. В определенных вариантах осуществления молекулы антител против PD-L1 содержат IgG4 человека, являющийся мутантным в положении 228 (например, с S на Р), например, как показано в табл. 3; и константную область легкой цепи каппа, например, как показано в табл. 3. В другом варианте осуществления константная область тяжелой цепи IgG1, например, IgG1 человека, является мутантной в одном или нескольких из положений 297 (например, с N на А), положений 265 (например, с D на А), положений 329 (например, с Р на А), положений

234 (например, с L на A) или положения 235 (например, с L на A), например, как показано в табл. 3. В определенных вариантах осуществления молекулы антител против PD-L1 содержат IgG1 человека, являющийся мутантным в одном или нескольких из вышеупомянутых положений, например, как показано в табл. 3; и константную область легкой цепи каппа, например, как показано в табл. 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 является выделенной или рекомбинантной.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 представляет собой гуманизированную молекулу антитела.

Также изобретение относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая содержит одну или обе нуклеотидные последовательности, которые кодируют переменные области, CDR, гипервариабельные петли, каркасные области молекул антител против PD-L1 тяжелой и легкой цепей, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, которая кодирует молекулу антитела против PD-L1, является кодон-оптимизированной. Например, изобретение относится к первой и второй нуклеиновой кислоте, кодирующей переменные области тяжелой и легкой цепей, соответственно, молекулы антитела против PD-L1, выбранной из одного или нескольких, например, любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, как обобщенно представлено в табл. 1, или последовательность по существу, идентичную им. Например, нуклеиновая кислота может включать нуклеотидную последовательность, как указано в табл. 1 и 2, или последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95%, 99% или более идентичную ей или которая отличается не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в табл. 1 и 2).

В других вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, которая кодирует переменный домен тяжелой цепи и/или константную область тяжелой цепи, содержащие аминокислотную последовательность BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1; или нуклеотидную последовательность, представленную в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В других вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, которая кодирует переменный домен легкой цепи и/или константную область легкой цепи, содержащие аминокислотную последовательность BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O; или как описано в табл. 1; или нуклеотидную последовательность, представленную в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную) любой из вышеуказанных последовательностей.

Вышеупомянутые нуклеотидные последовательности, кодирующие переменный домен тяжелой и легкой цепей антитела против PD-L1 и константные области, может присутствовать в отдельной молекуле нуклеиновой кислоты или в той же самой молекуле нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления молекулы нуклеиновых кислот содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую лидерную последовательность.

В определенных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из переменной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей, и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных замен).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из переменной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных замен).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR или гипервариабельных петель из переменных областей тяжелой и легкой цепей, имеющих аминокислотную последовательность, как указано в табл. 1, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну, две, три или более замен, инсерций или делеций, например, консервативных замен).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты включает одну или несколько каркасных областей тяжелой цепи (например, любую из VHFW1 (тип a), VHFW1 (тип b), VHFW1 (тип c), VHFW1 (тип d), VHFW2 (тип a), VHFW2 (тип a'), VHFW2 (тип b), VHFW2 (тип c), VHFW2 (тип d), VHFW2 (тип e), VHFW3 (тип a), VHFW3 (тип b), VHFW3 (тип c), VHFW3 (тип d), VHFW3 (тип e) или VHFW4, или любую их комбинацию, например, комбинацию каркасных областей, как описано в настоящем описании) любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N или BAP058-Clone-O, как обобщенно представлено в табл. 1 и 2, или последовательность, по существу идентичную им. Например, молекула нуклеиновой кислоты может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в табл. 1 и 2, или последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей или которая отличается не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в табл. 1 и 2).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты включает одну или несколько каркасных областей легкой цепи (например, любую из VLFW1 (тип a), VLFW1 (тип b), VLFW1 (тип c), VLFW1 (тип d), VLFW1 (тип e), VLFW1 (тип f), VLFW2 (тип a), VLFW2 (тип c), VLFW3 (тип a), VLFW3 (тип b), VLFW3 (тип c), VLFW3 (тип d), VLFW3 (тип e), VLFW3 (тип f), VLFW3 (тип g) или VLFW4, или любую их комбинацию, например, комбинацию каркасных областей, как описано в настоящем описании) любого из BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-Clone-K, BAP058-Clone-L, BAP058-Clone-M, BAP058-Clone-N, или BAP058-Clone-O, как обобщенно представлено в табл. 1 и 2, или последовательность по существу, идентичную им. Например, молекула нуклеиновой кислоты может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в табл. 1 и 2, или последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей или которая отличается не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в табл. 1 и 2).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты включает одну или несколько каркасных областей тяжелой цепи и одну или несколько каркасных областей легкой цепи, как описано в настоящем описании. Каркасные области тяжелой и легкой цепей могут присутствовать в одном и том же векторе или в различных векторах.

В другом аспекте заявка относится к клеткам-хозяевам и векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем описании. Нуклеиновые кислоты могут находиться в одном векторе или в различных векторах, находящихся в одной клетке-хозяине или в отдельных клетках-хозяевах. Клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, например, клетку млекопитающих, клетку насекомых, клетку дрожжей или прокариотическую клетку, например, *E. coli*. Например, клетка млекопитающих может представлять собой культивируемую клетку или клеточную линию. Иллюстративные клетки млекопитающих включают лимфоцитарные клеточные линии (например, NSO), клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки COS, ооциты и клетки трансгенного животного, например, эпителиальную клетку молочной железы.

В одном аспекте изобретение относится к способу предоставления молекулы антитела, описанной в настоящем описании. Способ включает предоставление антигена PD-L1 (например, антиген, содержащий по меньшей мере часть эпитопа PD-L1); получение молекулы антитела, которая специфически связывается с полипептидом PD-L1; и оценку того, связывается ли молекула антитела специфически с полипептидом PD-L1, или оценку эффективности молекулы антитела в отношении модулирования, например ингибирования, активности PD-L1. Кроме того, способ может включать введение молекулы антитела индивидууму, например, человеку или не являющемуся человеком животному.

В другом аспекте изобретение относится к композициям, например фармацевтическим композициям, которые включают фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или стабилизатор, и по меньшей мере одну из молекул антител против PD-L1, описанных в настоящем описании. В одном варианте осуществления композиция, например, фармацевтическая композиция, включает комбинацию молекулы антитела и одного или нескольких средств, например, лекарственного средства или другой молекулы антитела, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления молекула антитела конъюгирована с меткой или лекарственным средством.

Молекулы антител против PD-L1, описанные в настоящем описании, могут ингибировать, снижать или нейтрализовывать один или несколько видов активности PD-L1, что приводит к блокаде или уменьшению активности иммунной точки контроля. В одном варианте осуществления молекула антитела приводит к одному из нескольких из: увеличение уровня инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, увеличение опосредуемой Т-клеточным рецептором пролиферации, снижение иммунного ускользания злокачественных клеток, восстановление функций эффекторных клеток (например, одной или нескольких из пролиферации Т-клеток, секреции IFN- γ или цитолитической функции), ингибирование функции регуля-

торных Т-клеток или эффекта на активность множества типов клеток, таких как регуляторные Т-клетки, эффекторные Т-клетки и NK-клетки). Таким образом, такие молекулы антител можно использовать для лечения или предупреждения нарушений, при которых является желательным усиление иммунного ответа у индивидуума.

Применение молекул антител против PD-L1.

Таким образом, в другом аспекте предусматривается способ модулирования иммунного ответа у индивидуума. Способ включает введение индивидууму молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании (например, терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-L1), отдельно или в комбинации с одним или несколькими средствами или процедурами, так чтобы происходило модулирование иммунного ответа у индивидуума. В одном варианте осуществления молекула антитела усиливает, стимулирует или увеличивает иммунный ответ у индивидуума. Индивидуумом может быть млекопитающее, например, примат, предпочтительно высший примат, например, человек (например, пациент, имеющий или обладающий риском наличия нарушения, описанного в настоящем изобретении). В одном варианте осуществления индивидуум нуждается в усилении иммунного ответа. В одном варианте осуществления индивидуум имеет или имеет риск наличия нарушения, описанного в настоящем изобретении, например, злокачественной опухоли или инфекционного нарушения, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой индивидуума с иммунодефицитом или имеет риск наличия иммунодефицита. Например, индивидуум подвергается или подвергался химиотерапевтическому лечению и/или лучевой терапии. Альтернативно или в комбинации, индивидуум имеет иммунодефицит в результате инфекции или имеет риск его наличия.

В одном аспекте предусматривается способ лечения (например, один или несколько из снижения, ингибирования или замедления прогрессирования) злокачественной опухоли или новообразования у индивидуума. Способ включает введение индивидууму молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании, например, терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с одним или несколькими средствами или методиками. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы (например, агонистом костимулирующей молекулы) или модулятором ингибиторной молекулы (например, ингибитором ингибитора иммунной точки контроля), например, как описано в настоящем описании.

В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль, которую лечат молекулой антитела против PD-L1, включает, но не ограничивается ими, солидную опухоль, гематологическую злокачественную опухоль (например, лейкоз, лимфома, миелома, например множественная миелома) и метастатический очаг. В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования, например, саркомы и карциномы, например аденокарциномы и карциномы различных систем органов, такие как аденокарциномы и карциномы легкого, молочной железы, яичника, лимфоидной системы, желудочно-кишечного тракта (например, толстого кишечника), анальной области, гениталий и мочеполовых путей (например, почки, уретерия, клеток мочевого пузыря, предстательной железы), глотки, ЦНС (например, головного мозга, нейронных или глиальных клеток), головы и шеи, кожи (например, меланома), рак носоглотки, например, дифференцированную или недифференцированную метастазирующую или локально рецидивирующую карциному носоглотки), и поджелудочной железы, а также аденокарциномы, которые включают злокачественные новообразования, такие как рак толстого кишечника, рак прямой кишки, почечно-клеточная карцинома, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника и рак пищевода. Злокачественная опухоль может представлять собой злокачественную опухоль на ранней, промежуточной или поздней стадии, или метастазирующую злокачественную опухоль.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль выбрана из рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) (например, NSCLC с плоскоклеточной и/или неплоскоклеточной гистологией, или аденокарцинома NSCLC)), меланомы (например, распространенной меланомы), рака почки (например, почечноклеточного рака), рака печени, миеломы (например, множественной миеломы), рака предстательной железы, рака молочной железы (например, рака молочной железы, который не экспрессирует один, два или все из рецептора эстрогена, рецептора прогестерона или Her2/неу, например, тройного отрицательного рака молочной железы), рака ободочной и прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи (например, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSCC)), рака анального канала, рака желудка и пищевода, рака щитовидной железы, рака шейки матки, лимфопролиферативного заболевания (например, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания) или гематологической злокачественной опухоли, Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы или лейкоза (например, миелоидного лейкоза или лимфоидного лейкоза).

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль выбрана из карциномы (например, распространенной или метастазирующей карциномы), меланомы или карциномы легкого, например, немелкоклеточной карциномы легкого.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой лимфому, напри-

мер, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы, например, метастазирующий рак молочной железы.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой лейкоз, например, хронический миелогенный лейкоз.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак головы и шеи, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC).

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря (например, карциному переходных клеток).

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак толстого кишечника.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например, NSCLC стадии IV или рецидивирующую NSCLC, аденокарциному NSCLC или плоскоклеточную карциному NSCLC или мелкоклеточный рак легкого.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак кожи, например меланому (например, меланому стадии III или IV) или карциному из клеток Меркеля. В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому, например, распространенную меланому. В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой распространенную или нерезектабельную меланому, которая не отвечает на другие способы терапии. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому с мутацией BRAF (например, с мутацией V600 BRAF). В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят после лечения антителом против CTLA-4 (например, ипилимумабом) с ингибитором BRAF (например, вемурафенибом или дабрафенибом) или без него.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой гепатокарциному, например распространенную гепатокарциному, с вирусной инфекцией, например хроническим вирусным гепатитом, или без нее.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак предстательной железы, например, распространенный рак предстательной железы.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой миелому, например множественную миелому.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак почки, например, почечноклеточный рак (RCC) (например, метастазирующий RCC или светлоклеточный почечноклеточный рак (CCRCC), например, распространенный или метастазирующий светлоклеточный почечноклеточный рак).

В одном варианте осуществления микроокружение злокачественной опухоли имеет повышенный уровень экспрессии PD-L1. Альтернативно или в комбинации, микроокружение злокачественной опухоли может иметь увеличенную экспрессию IFN γ и/или CD8. В одном варианте осуществления, альтернативно или в комбинации, индивидиум имеет повышенный уровень экспрессии Vim (например, в PD-1⁺ CD8⁺ Т-клетках по сравнению с PD-1⁻ CD8⁺ Т-клетками).

В некоторых вариантах осуществления индивидиум имеет или идентифицирован как имеющий опухоль, которая имеет один или несколько из высокого уровня или экспрессии PD-L1, или как являющийся положительным по инфильтрирующим опухоль лимфоцитам (TIL⁺) (например, как имеющий увеличенное количество TIL), или имеющий оба из этих признаков. В определенных вариантах осуществления индивидиум имеет или идентифицирован как имеющий опухоль, которая имеет высокий уровень или экспрессию PD-L1 и которая является TIL⁺. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, кроме того, включают идентификацию индивидиума на основе наличия опухоли, которая имеет один или несколько из высокого уровня или экспрессии PD-L1 или является TIL⁺, или имеет оба из этих признаков. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, кроме того, включают идентификацию индивидиума на основе наличия опухоли, которая имеет высокий уровень или экспрессию PD-L1 и является TIL⁺. В некоторых вариантах осуществления опухоли, которые являются TIL⁺, являются положительными по CD8 и IFN γ . В некоторых вариантах осуществления индивидиум имеет или идентифицирован как имеющий высокий процент клеток, которые являются положительными в отношении одного, двух или более из PD-L1, CD8, и/или IFN γ . В определенных вариантах осуществления индивидиум имеет или идентифицирован как имеющий высокий процент клеток, которые являются положительными по всем из PD-L1, CD8 и IFN γ . Индивидиум может быть идентифицирован до, в процессе или после проведения терапии, например, терапии молекулой антитела против PD-L1 и/или другой терапии, как описано в настоящем описании. В одном варианте

осуществления индивидуума идентифицируют до проведения терапии, например терапии, как описано в настоящем описании (например, перед началом терапии или в период между лечениями).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, кроме того, включают идентификацию индивидуума на основе наличия высокого процента клеток, которые являются положительными по одному, двум или более из PD-L1, CD8 и/или IFN γ . В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, кроме того, включают идентификацию индивидуума на основе наличия высокого процента клеток, которые являются положительными в отношении всех из PD-L1, CD8 и IFN γ . В некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет или идентифицирован как имеющий один, два или несколько из PD-L1, CD8 и/или IFN γ , и один или несколько из рака легкого, например, плоскоклеточного рака легкого или аденокарциномы легкого; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака щитовидной железы; меланомы и/или рака носоглотки (NPC). В определенных вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании кроме того, включают идентификацию индивидуума на основе наличия одного, двух или нескольких из PD-L1, CD8 и/или IFN γ , и одного или нескольких из рака легкого, например, плоскоклеточного рака легкого или аденокарциномы легкого; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака щитовидной железы; меланомы и/или рака носоглотки. Индивидуум может быть идентифицирован до, в процессе или после проведения терапии, например, терапии молекулой антитела против PD-L1 и/или другой терапии, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления индивидуума идентифицируют до проведения терапии, например, терапии, как описано в настоящем описании (например, перед началом терапии или в период между лечениями).

Способы и композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения метастазирующих очагов, ассоциированных с вышеупомянутыми злокачественными опухолями.

В следующем аспекте изобретение относится к способу лечения инфекционного заболевания у индивидуума, включающему введение индивидууму терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими средствами, или методиками. В одном варианте осуществления инфекционное заболевание выбрано из гепатита (например, инфекции гепатитом С) или сепсиса.

Кроме того, изобретение относится к способу усиления иммунного ответа на антиген у индивидуума, включающему введение индивидууму: (i) антигена; и (ii) молекулы антитела против PD-L1, так чтобы происходило усиление иммунного ответа на антиген у индивидуума. Антиген может представлять собой, например, опухолевый антиген, вирусный антиген, бактериальный антиген или антиген из патогена.

Молекулу антитела против PD-L1 можно вводить индивидууму системно (например, перорально, парентерально, подкожно, внутривенно, ректально, внутримышечно, внутривенно, интраназально, трансдермально или путем ингаляции или внутримышечного введения), местным путем или путем нанесения на слизистые оболочки, такие как слизистые оболочки носа, горла и бронхиальных трубок.

Дозировки и терапевтические режимы для молекулы антитела против PD-L1 могут быть определены квалифицированным специалистом. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят путем инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе приблизительно от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг. Схема дозирования может варьироваться от, например, одного раза в неделю до одного раза в 2, 3 или 4 недели. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе приблизительно от 10 до 20 мг/кг раз в две недели. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят, отдельно или в комбинации (например, в комбинации с молекулой антитела против LAG-3), в дозе менее чем или приблизительно 5 мг/кг; менее чем или приблизительно 4 мг/кг; менее чем или приблизительно 3 мг/кг; менее чем или приблизительно 2 мг/кг; менее чем или приблизительно 1 мг/кг раз в две недели. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе от 1 до 5 мг/кг раз в две недели; от 1 до 4 мг/кг раз в две недели, от 1 до 3 мг/кг раз в две недели или от 1 до 2 мг/кг раз в две недели. В одном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят, отдельно или в комбинации (например, в комбинации с молекулой антитела против PD-L1) в дозе от 1 до 5 мг/кг раз в две недели; от 1 до 4 мг/кг раз в две недели, от 1 до 3 мг/кг раз в две недели или от 1 до 2 мг/кг раз в две недели.

Молекулы антител, описанные в настоящем описании, можно использовать в способах, описанных в настоящем описании, хотя можно использовать другие антитела против PD-L1 вместо или в комбинации с молекулой антитела против PD-L1 по изобретению.

Комбинированная терапия.

Способы и композиции, описанные в настоящем описании, можно использовать в комбинации с другими средствами или способами терапии. В одном варианте осуществления способы, описанные в настоящем описании, включают введение индивидууму молекулы антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, в комбинации со средством, или терапевтической процедурой, или способом тера-

пии, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения нарушения. Введение молекулы антитела против PD-L1 и введение терапевтических средств или проведение терапевтических процедур или способов терапии можно осуществлять одновременно или последовательно в любом порядке. Можно использовать любую комбинацию и последовательность молекул антител против PD-L1 и других средств, процедур или способов лечения (например, как описано в настоящем описании). Введение молекулы антитела против PD-L1 и/или введение других терапевтических средств или проведение терапевтических процедур или способов терапии можно осуществлять в периоды активного нарушения или в период ремиссии или менее активного заболевания. Молекулу антитела против PD-L1 можно вводить до другого лечения, одновременно с лечением, после лечения или в ходе ремиссии нарушения.

В определенных вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем описании, вводят в комбинации с одним или несколькими другими молекулами антитела, химиотерапией, другим средством против злокачественной опухоли (например, направленная терапия против злокачественной опухоли, генная терапия, вирусная терапия, РНК-терапия, трансплантация костного мозга, нанотерапия или онколитические лекарственные средства), цитотоксическими средствами, иммунной терапией (например, цитокины или клеточная иммунная терапия), хирургическими процедурами (например, лампэктомия или мастэктомия) или радиационными процедурами, или комбинацией любых из вышеуказанных. Дополнительная терапия может быть в форме адъювантной или неоадъювантной терапии. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой ферментативный ингибитор (например, низкомолекулярный ферментативный ингибитор) или метастатический ингибитор. Иллюстративные цитотоксические средства, которые можно вводить в комбинации, включают антимикротубулиновые средства, ингибиторы топоизомераз, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антрациклины, алкалоиды барвинка, интеркалирующие средства, средства, способные препятствовать каскаду передачи сигнала, средства, которые стимулируют апоптоз, ингибиторы протеасом и лучевую терапию (например, локальное облучение или облучение всего организма (например, облучение гамма-излучением)). В других вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой хирургическую операцию или лучевую терапию, или их комбинацию. В других вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой терапию, нацеленную на один или несколько из каскадов PI3K/AKT/mTOR, ингибитор HSP90 или ингибитор тубулина.

Альтернативно или в комбинации с вышеуказанными комбинациями, проведение способов и введение композиций, описанных в настоящем описании, можно осуществлять в комбинации с одним или несколькими из: иммуномодуляторов (например, активатор костимулирующей молекулы или ингибитор ингибиторной молекулы, например, молекулы контрольной точки иммунного ответа); вакцины, например, терапевтической вакцины против злокачественной опухоли; или других форм клеточной иммунотерапии.

Иллюстративные неограничивающие комбинации и применения молекул антител против PD-L1 включают следующие.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы или ингибиторной молекулы, например, коингибирующего лиганда или рецептора.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с модулятором, например агонистом, костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, антитело-агонист или его антигенсвязывающий фрагмент, или растворимая слитая конструкция) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором ингибиторной молекулы (или ингибитором контрольной точки иммунного ответа), выбранной из PD-1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR-бета. Ингибирование ингибиторной молекулы может быть осуществлено посредством ингибирования на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления ингибиторную нуклеиновую кислоту (например, дцРНК, миРНК или кшРНК) можно использовать для ингибирования экспрессии ингибиторной молекулы. В других вариантах осуществления ингибитор ингибиторного сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд, или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с ингибиторной молекулой. В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой растворимый лиганд (например, CTLA-4-Ig), или антитело или фрагмент антитела, которые связываются с PD-1, PD-L2 или CTLA-4. Например, молекулу антитела против PD-L1 можно вводить в комбинации с антителом против CTLA-4, например, ипилимумабом, например, для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественная опухоль, выбранная из: меланомы, например, метастазирующей меланомы; рака легкого, например, немелкоклеточной карциномы легких; или рака предстательной железы). В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-1 вводят после лечения антителом против CTLA-4 (например, ипилимумабом) с ингибитором BRAF (например, вемурафениб или дабрафениб) или без него.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом против LAG-3 или его антигенсвязывающим фрагментом.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом против TIM-3 или его антигенсвязывающим фрагментом.

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом против LAG-3 и антителом против TIM-3 (или его антигенсвязывающими фрагментами).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), например, молекулой антитела против CEACAM. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-1, например, молекулой антитела против CEACAM-1. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-5, например, молекулой антитела против CEACAM-5.

Комбинацию антител, описанных в настоящем описании, можно вводить отдельно, например, в качестве отдельных антител или их антигенсвязывающих фрагментов, или в связанном состоянии, например, в качестве биспецифической или триспецифической молекулы антитела. В одном варианте осуществления вводят биспецифическое антитело, которое включает молекулу антитела против PD-L1 и антитело против TIM-3, против CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5) или против LAG-3, или его антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления комбинацию антител, описанных в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидная опухоль или гематологическая злокачественная опухоль).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела (например, моно-, би- или триспецифическое антитело) для TIM-3, LAG-3 и/или PD-1, используемая в любом из способов и композиций, описанных в настоящем описании, включает аминокислотную последовательность, или она кодируется нуклеотидной последовательностью, как описано в настоящем описании (например, как описано в разделе под названием "Ингибиторы молекул иммунной точки контроля", начинающемся на стр. 218 настоящего описания ниже (включая все публикации, упоминаемые в нем)).

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с цитокином. Цитокин можно вводить в качестве слитой конструкции с молекулой антитела против PD-L1 или в качестве отдельных композиций. В одном варианте осуществления антитело против PD-L1 вводят в комбинации с одним, двумя, тремя или более цитокинами, например, в качестве слитой молекулы или в качестве отдельных композиций. В одном варианте осуществления цитокин представляет собой интерлейкин (IL), выбранный из одного, двух, трех или более из IL-1, IL-2, IL-15 или IL-21. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1 и цитокина, описанного в настоящем изобретении, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидная опухоль).

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом, специфичным к HLA C, например, антителом, специфичным к иммуноглобулин-подобным рецепторам киллерных клеток (также обозначаемым как "антитело против KIR"). В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1 и антитела против KIR используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидная опухоль, например, распространенная солидная опухоль).

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с клеточной иммунотерапией (например, Provenge® (например, Sipuleucel-T)) и необязательно в комбинации с циклофосфамидом. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1, Provenge® и/или циклофосфамида используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, рак предстательной железы, например, распространенной рак предстательной железы).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с вакциной, например, вакциной против злокачественной опухоли (например, вакцина на основе дендритных клеток против карциномы почки (DC-RCC)). В одном варианте осуществления вакцина является основанной на пептиде, основанной на ДНК, основанной на РНК или основанной на антигене, или их комбинацией. В вариантах осуществления вакцина содержит один или несколько пептидов, нуклеиновых кислот (например, ДНК или РНК), антигенов или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1 и вакцины DC-RCC используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, карцинома почки, например, метастазирующий почечноклеточный рак (RCC) или светлоклеточный почечноклеточный рак (CCRCC)).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с адъювантом.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с химио-

терапией и/или иммунотерапией. Например, молекулу антитела против PD-L1 можно использовать для лечения миеломы, отдельно или в комбинации с одним или несколькими из: химиотерапевтических или других средств против злокачественной опухоли (например, аналоги талидомида, например, леналидомид), антитела против TIM-3, обработанных опухолевым антигеном дендритных клеток, слитых (например, посредством электрослияния) опухолевых клеток и дендритных клеток, или вакцинации идиотипом иммуноглобулина, продуцируемым злокачественными плазматическими клетками. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с антителом против TIM-3 для лечения миеломы, например, множественной миеломы.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с химиотерапией для лечения рака легкого, например, немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют со стандартной химиотерапией против рака легкого, например, NSCLC, например, терапией платиновыми дублетами, для лечения рака легкого. В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с ингибитором индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO) (например, (4E)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (также известный как INCB24360), индоксимод (1-метил-D-триптофан), α -циклогексил-5H-имидазо[5,1-a]изоиндол-5-этанол (также известный как NLG919), и т.д.) у индивидуума с распространенной или метастазирующей злокачественной опухолью (например, пациент с метастазирующей и рецидивирующей злокачественной опухолью NSCL).

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с одним или несколькими из: стратегии на иммунной основе (например, интерлейкин-2 или интерферон- α), нацеливающего средства (например, ингибитор VEGF, такой как моноклональное антитело к VEGF); ингибитора тирозинкиназы VEGF, такого как сунитиниб, сорафениб, акситиниб и пазопаниб; ингибитора РНК-и; или ингибитора нижерасположенного медиатора передачи сигнала VEGF, например, ингибитора мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих, например, эверолимуса и темсиrolимуса. Любую из таких комбинаций можно использовать для лечения рака почки, например, почечноклеточного рака (RCC) (например, светлоклеточного почечноклеточного рака (CCRCC)) или метастазирующего RCC.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют в комбинации с ингибитором MEK (например, ингибитор MEK, как описано в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления комбинацию антитела против PD-L1 и ингибитора MEK используют для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, которую лечат комбинацией, выбрана из меланомы, рака ободочной и прямой кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли или почечноклеточного рака. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль включает мутацию BRAF (например, мутация V600E BRAF), BRAF дикого типа, KRAS дикого типа или активирующую мутацию KRAS. Злокачественная опухоль может представлять собой злокачественную опухоль на ранней, промежуточной или поздней стадии.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с одним, двумя или всеми из оксалиплатина, лейковорина или 5-FU (например, сопутствующее лечение FOLFOX). Альтернативно или в комбинации, комбинация дополнительно включает ингибитор VEGF (например, ингибитор VEGF, как описано в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления комбинацию антитела против PD-L1, сопутствующего лечения FOLFOX и ингибитора VEGF используют для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, которую лечат комбинацией, выбрана из меланомы, рака ободочной и прямой кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли или почечноклеточного рака. Злокачественная опухоль может представлять собой злокачественную опухоль на ранней, промежуточной или поздней стадии.

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят с ингибитором тирозинкиназы (например, акситиниб) для лечения почечноклеточного рака и других солидных опухолей.

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят с агентом, нацеленным на рецептор 4-1BB (например, антитело, которое стимулирует передачу сигнала через 4-1BB (CD-137), например, PF-2566). В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (например, акситиниб) и средством, нацеленным на рецептор 4-1BB.

Молекула антитела против PD-L1 может быть связана с веществом, например, цитотоксическим средством или частью (например, терапевтическое лекарственное средство; соединение, испускающее радиационное излучение; молекулы растительного, грибного или бактериального происхождения; или биологический белок (например, белковый токсин) или частица (например, рекомбинантная вирусная частица, например, через белок вирусной оболочки)). Например, антитело может быть связано с радио-

активным изотопом, таким как α -, β - или γ -излучатель или β -и γ -излучатель.

Можно использовать любую комбинацию и последовательность молекул антител против PD-L1 и других лекарственных средств, методик или способов лечения (например, как описано в настоящем описании). Введение молекулы антитела и/или других лекарственных средств, проведение методик или способов терапии можно осуществлять в периоды активного нарушения или в период ремиссии или менее активного заболевания. Молекулу антитела можно вводить до другого способа лечения, одновременно с лечением, после лечения или во время ремиссии нарушения.

Дополнительные комбинированные способы терапии.

Способы и композиции, описанные в настоящем описании (например, антитела против PD-L1 и способы с их использованием) можно использовать в комбинации с другими средствами или терапевтическими режимами, например, вторым лекарственным средством, выбранным из одного или нескольких средств, приведенных в табл. 6. В одном варианте осуществления способы, описанные в настоящем описании, включают введение индивидууму молекулы антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании (необязательно в комбинации с одним или несколькими ингибиторами PD-1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), или CTLA-4), кроме того, включают введение второго лекарственного средства, выбранного из одного или нескольких средств, приведенных в табл. 6, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения нарушения, например, нарушения, как описано в настоящем описании, например, злокачественной опухоли. При введении в комбинации молекулу антитела против PD-L1, дополнительное средство (например, второе или третье средство), или все из них, можно вводить в количестве или дозе, которая превышает, является более низкой или является такой же, как и количество или дозировка каждого средства по отдельности, например, в качестве монотерапии. В определенных вариантах осуществления введенное количество или дозировка антитела против PD-L1, дополнительного средства (например, второе или третье средство), или всех из них, являются более низкими (например, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50%), чем количество или дозировка каждого средства, используемого отдельно, например, в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления количество или дозировка антитела против PD-L1, дополнительного средства (например, второе или третье средство) или всех из них, которые приводят к желаемому эффекту (например, лечение злокачественной опухоли) являются более низкими (например, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% более низкими).

В других вариантах осуществления второе лекарственное средство выбрано из одного или нескольких средств, приведенных в табл. 6. В одном варианте осуществления злокачественная опухоль выбрана из рака легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (например, NSCLC с плоскоклеточной и/или неплоскоклеточной гистологией или аденокарцинома NSCLC)) или описана в публикации, приведенной в табл. 6. В некоторых вариантах осуществления второе лекарственное средство выбрано из одного или нескольких из:

- 1) ингибитора протеинкиназы C (PKC);
- 2) ингибитора белка теплового шока 90 (HSP90);
- 3) ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и/или мишени рапамицина (mTOR);
- 4) ингибитора цитохрома P450 (например, ингибитор CYP17 или ингибитор 17-альфа-гидроксилазы/C17-20-лиазы);
- 5) хелатирующего железа агента;
- 6) ингибитора ароматазы;
- 7) ингибитора p53, например, ингибитора взаимодействия p53/Mdm2;
- 8) индуктора апоптоза;
- 9) ингибитора ангиогенеза;
- 10) ингибитора альдостеронсинтазы;
- 11) ингибитора рецептора smoothened (SMO);
- 12) ингибитора рецептора пролактина (PRLR);
- 13) ингибитора передачи сигнала Wnt;
- 14) ингибитора CDK4/6;
- 15) ингибитора фибробластного фактора роста рецептор 2 (FGFR2)/фибробластного фактора роста рецептор 4 (FGFR4);
- 16) ингибитора макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF);
- 17) ингибитора одного или нескольких из c-KIT, высвобождения гистамина, Flt3 (например, FLK2/STK1) или PKC;
- 18) ингибитора одного или нескольких из VEGFR-2 (например, FLK-1/KDR), PDGFR-бета, c-KIT или Raf-киназы C;
- 19) агониста соматостатина и/или ингибитора высвобождения гормона роста;
- 20) ингибитора киназы анапластической лимфомы (ALK);
- 21) ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R);
- 22) ингибитора Р-гликопротеина 1;

- 23) ингибитора рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR);
- 24) ингибитора киназы BCR-ABL;
- 25) ингибитора FGFR;
- 26) ингибитора CYP11B2;
- 27) ингибитора HDM2, например, ингибитора взаимодействия HDM2-p53;
- 28) ингибитора тирозинкиназы;
- 29) ингибитора c-MET;
- 30) ингибитора JAK;
- 31) ингибитора DAC;
- 32) ингибитора 11 β -гидроксилазы;
- 33) ингибитора IAP;
- 34) ингибитора PIM-киназы;
- 35) ингибитора поркупина;
- 36) ингибитора BRAF, например, V600E BRAF или BRAF дикого типа;
- 37) ингибитора HER3;
- 38) ингибитора MEK; или
- 39) ингибитора киназы липидов, например, как описано в настоящем описании и в табл. 6.

В одном варианте осуществления второе лекарственное средство выбрано из одного или нескольких из: соединение A8, соединение A17, соединение A23, соединение A24, соединение A27, соединение A29, соединение A33 и соединение A13.

В других вариантах осуществления второе лекарственное средство выбрано из одного или нескольких из: соединение A5, соединение A8, соединение A17, соединение A23, соединение A24, соединение A29 и соединение A40.

В других вариантах осуществления второе лекарственное средство выбрано из одного или нескольких из: соединение A9, соединение A16, соединение A17, соединение A21, соединение A22, соединение A25, соединение A28, соединение A48 и соединение 49.

В некоторых вариантах осуществления второе лекарственное средство вводят в терапевтической дозе или в дозе ниже терапевтической дозы. В определенных вариантах осуществления концентрация второго лекарственного средства, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда второе лекарственное средство вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-L1, чем когда второе лекарственное средство вводят индивидуально. В определенных вариантах осуществления концентрация молекулы антитела против PD-L1, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации со вторым лекарственным средством, чем когда молекулу антитела против PD-L1 вводят индивидуально. В определенных вариантах осуществления при комбинированной терапии, концентрация второго лекарственного средства, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, чем терапевтическая доза второго лекарственного средства в качестве монотерапии, например, на 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% более низкой. В определенных вариантах осуществления при комбинированной терапии концентрация молекулы антитела против PD-L1, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, чем терапевтическая доза молекулы антитела против PD-L1 в качестве монотерапии, например, на 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% более низкой.

Дополнительные признаки и варианты осуществления Альтернативно или в комбинации со способами, описанными в настоящем описании, изобретение относится к способу лечения (например, ингибирования, уменьшения, смягчения или предупреждения) нарушения, например, гиперпролиферативного состояния или нарушения (например, злокачественной опухоли) у индивидуума. Способ включает введение индивидууму комбинации двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

- (i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, опухолевого антигена);
- (ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активация и/или мобилизация В-клеток и/или Т-клеток); или
- (iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли, тем самым осуществляя лечение нарушения, например, гиперпролиферативного состояния или нарушения (например, злокачественной опухоли).

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании). Подвергаемая лечению злокачественная опухоль может представлять собой, например, злокачественную опухоль, описанную в настоящем описании, такую как рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома, рак ротоглотки или рак молочной железы.

В другом аспекте изобретение относится к способу снижения активности (например, роста, выжи-

ваемости или жизнеспособности, или всех из них), гиперпролиферативной (например, злокачественной) клетки. Способ включает приведение в контакт клетки с комбинацией двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

- (i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, опухолевого антигена);
- (ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активация и/или мобилизация В-клеток и/или Т-клеток); или
- (iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли, тем самым, снижая активность гиперпролиферативной клетки.

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании). Способ можно выполнять у индивидуума, например, в качестве части терапевтического протокола. Злокачественная клетка может представлять собой, например, клетку злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, такой как рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома, рак носоглотки или рак молочной железы.

В определенных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, способ, кроме того, включает определение уровня и/или распределения инфильтрата иммунных клеток (например, Т-клеток) (например, уровня и/или распределения инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL)) у индивидуума. В одном варианте осуществления уровень и/или распределение инфильтрата иммунных клеток определяют *in vivo*, например, неинвазивным способом (например, путем обнаружения антитела к Т-клеточному маркеру, меченному поддающейся обнаружению меткой, с использованием подходящего способа визуализации, например, сканирования с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)). В других вариантах осуществления уровень инфильтрата иммунных клеток определяют в образце (например, биоптате опухоли), полученном от индивидуума (например, с использованием иммуногистохимических способов). В некоторых вариантах осуществления повышенный уровень и/или более широкое распространение TIL в злокачественной опухоли, например, новообразовании (например, относительно эталона или контроля) указывает на лучший прогноз для индивидуума, например, более положительный терапевтический исход. В некоторых вариантах осуществления сниженный уровень и/или менее широкое распространение TIL в злокачественной опухоли, например, новообразовании (например, относительно эталона или контроля) указывает на худший прогноз у индивидуума, например, более отрицательный терапевтический исход. В некоторых вариантах осуществления эталоном является индивидуум в другой период времени, например, до терапии или на более ранней стадии терапии). В вариантах осуществления, соответствующих низкому уровню или не поддающемуся обнаружению инфильтрату опухоли у индивидуума, вводят одно или несколько средств категорий (i) или (ii), или как (i), так и (ii). В других вариантах осуществления, соответствующих поддающемуся обнаружению уровню или повышенному уровню инфильтрата опухоли у индивидуума, вводят одно или несколько средств категории (iii). Стадии обнаружения также можно использовать, например, для мониторинга эффективности лекарственного средства, описанного в настоящем изобретении. Например, стадию обнаружения можно использовать для мониторинга эффективности лекарственных средств категорий (i), (ii) и/или (iii).

В другом аспекте изобретение относится к композиции (например, одной или несколькими композициям или дозированным формам), которая включает комбинацию двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

- (i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, опухолевого антигена);
- (ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активация и/или мобилизация В-клеток и/или Т-клеток); или
- (iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли.

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании).

В другом аспекте, изобретение относится к композиции (например, к одной или нескольким композициям или дозированным формам, как описано в настоящем описании), для применения для лечения нарушения, например, злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления композиция для применения включает комбинацию двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

- (i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, опухолевого антигена);
- (ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активация и/или мобилизация В-клеток и/или Т-клеток); или
- (iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли.

В некоторых вариантах осуществления используемая комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1 как описано в настоящем описании). Злокачественная опухоль может представлять собой, например, злокачественную опухоль, описанную в настоящем описании, такую как рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома, рак носоглотки или рак молочной железы.

Также предусматриваются составы, например дозированные составы, и наборы, например терапевтические наборы, которые включают комбинацию двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

- (i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, опухолевого антигена);
- (ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активация и/или мобилизация В-клеток и/или Т-клеток); или
- (iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли, тем самым, снижая ее активность в клетке, и (необязательно) инструкции по применению.

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании).

Комбинации лекарственных средств, описанных в настоящем описании, включают два или более лекарственных средств, описанных в настоящем описании. Лекарственные средства в комбинации могут принадлежать к одной и той же категории, например, два или более лекарственных средств категории (i), или могут включать по меньшей мере одно средство из двух или более категорий (например, лекарственное средство категории (i) в комбинации с лекарственным средством категории (ii)), как описано ниже. Определенные лекарственные средства могут принадлежать к двум или более категориям из категорий (i)-(iii). Например, лекарственное средство (например, агонист GTR, антагонист IDO, ингибитор TGF- β , среди прочих) может выступать в качестве лекарственного средства в нескольких категориях.

В определенных вариантах осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает одно, два, три или более лекарственных средств, которые усиливают презентацию антигена (например, опухолевого антигена) (обозначаемая в настоящем описании как "антигенпрезентирующая комбинация"). В определенных вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает одно или несколько из: средства, которое усиливает презентацию антигена (например, вакцина, например, вакцина на клеточной или антигенной основе); средства, которое усиливает лизис опухолевых клеток (например, онколитический вирус); средства, которое стимулирует (например, дезингибирует) фагоцит, например, активатор интерферона типа I (IFN) (например, агонист TLR, агонист RIG-I-подобного рецептора (RLR)), и/или средства, которое активирует и/или привлекает дендритную клетку или макрофаг (например, макрофаг I), например, биспецифическое или триспецифическое связывающее клетки средство.

В некоторых вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает одно, два, три, четыре, пять или более лекарственных средств, выбранных из:

- (i) агониста стимулятора генов интерферона (агонист STING),
- (ii) агониста Toll-подобного рецептора (TLR) (например, агонист TLR-3, -4, -5, -7, -8 или -9),
- (iii) модулятора TIM-3 (например, молекула антитела против TIM-3),
- (iv) ингибитора рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR),
- (v) ингибитора c-Met,
- (vi) ингибитора TGF β (например, антитело против TGF β),
- (vii) ингибитора IDO/TDO,
- (viii) антагониста A2AR,
- (ix) онколитического вируса,
- (x) вакцины (например, каркасной вакцины), или
- (xi) биспецифического или триспецифического связывающего клетки средства.

В комбинации для презентации антигена можно использовать любые из вышеупомянутых средств (i)-(xi). В одном иллюстративном варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает агонист STING. В другом иллюстративном варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает агонист TLR (например, агонист TLR7). В другом иллюстративном варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает агонист STING и агонист TLR (например, агонист TLR7). В некоторых вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация выбрана из агониста STING, агониста TLR, антагониста A2AR или онколитического вируса или их комбинации и, необязательно, одного или нескольких из (iii)-(vii) или (x)-(xi). В некоторых вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация выбрана из агониста STING или агониста TLR, или комбинации обоих из них и, необязательно, одного или нескольких из (iii)-(xi). В другом варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает агонист STING, агонист TLR (например, агонист TLR7) и модулятор TIM-3 (например, ингибитор TIM-3). В другом варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает агонист STING, агонист TLR (например, агонист TLR7) и ингибитор VEGFR. В другом варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает агонист STING, агонист TLR (например, агонист TLR7) и ингибитор c-MET. В других вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает онколитический вирус. В других вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает онколитический вирус и цитокин, например, онколитический вирус, экспрессирующий один или несколько из GM-CSF или CSF (например, CSF1 или CSF2). В некоторых вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает биспецифическое или триспецифическое связывающее клетки средство, например, биспецифическую или триспецифическую молекулу антитела к CD47 и CD19, с Fc-доменом или без него. В некоторых вариантах осуществления антиген-

презентирующая комбинация включает ингибитор TGFb (например, антитело против TGFb). В других вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает ингибитор IDO/TDO. В других вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает антагонист A2AR. В других вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает вакцину (например, IL-2 в комбинации с MUC1 или вакцина на основе дендритных клеток (например, Provenge®)). В других вариантах осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает вакцину и агонист TLR (например, агонист TLR, как описано в настоящем описании). В определенном варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает вакцину и агонист STING. В определенном варианте осуществления антигенпрезентирующая комбинация включает вакцину, агонист STING и агонист TLR.

В определенных вариантах осуществления комбинация включает одно, два, три, четыре, пять или более лекарственных средств, которые усиливают ответ эффекторных клеток (обозначаемая в настоящем описании как "комбинация, направленная на эффекторные клетки"). В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает активатор лимфоцитов, например, активатор NK-клеток и/или активатор Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, активирует (например, дезингибирует) инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), например, NK-клетки или Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает модулятор NK-клеток, выбранный из модулятора (например, молекулы антитела) рецептора NK (например, модулятор одного или нескольких из NKG2A, KIR3DL, NKp46, MICA или CEACAM1); интерлейкина или варианта интерлейкина (например, цитокин IL-2, IL-15, IL-21, IL-13R или IL-12 или его вариант, или их комбинация); биспецифического или триспецифического связывающего клетки средства (например, биспецифическая молекула антитела против NKG2A и CD138, или биспецифическая молекула антитела против CD3 и TCR); терапии NK-клетками; или вакцины, которая включает NK-клетки и антиген/иммуностимулятор. В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает иммуномодулятор (например, один или несколько из: активатора костимулирующей молекулы или ингибитора молекулы иммунной точки контроля, как описано в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает модулятор Т-клеток, выбранный из ингибитора ингибитора точки контроля (например, ингибитор одного или нескольких из: PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, VISTA, DKG-α, B7-H3, B7-H4, TIGIT, CTLA-4, BTLA, CD160, TIM1, IDO, LAIR1, IL-12 или их комбинации, например, ингибитор PD-1 и TIM-3, или ингибитор PD-1 и LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор ингибитора точки контроля представляет собой молекулу антитела (например, моноспецифическое или биспецифическое антитело или его фрагмент, как описано в настоящем описании). Например, ингибитор ингибитора точки контроля представляет собой молекулу антитела против PD-1, PD-L1, TIM-3, LAG-3, VISTA, B7-H4, CTLA-4 или TIGIT, или любую их комбинацию (например, комбинация, как описано в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает модулятор Т-клеток, выбранный из агониста или активатора костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистическое антитело или его антигенсвязывающий, или растворимая слитая конструкция) GITR, OX40, ICOS, SLAM (например, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CD3, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83. В других вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает биспецифическое связывающее Т-клетки средство (например, биспецифическая молекула антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2, среди прочих)).

В некоторых вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает одно, два, три, четыре, пять или более лекарственных средств, выбранных из:

- (i) модулятора GITR (например, агонист GITR),
- (ii) ингибитора PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании),
- (iii) ингибитора PD-1,
- (iv) ингибитора IAP (ингибитор апоптотического белка),
- (v) ингибитора EGFR (рецептор эпидермального фактора роста),
- (vi) ингибитора мишени рапамицина (mTOR),
- (vii) IL-15 или его варианта,
- (viii) ингибитора CTLA-4,
- (ix) биспецифического связывающего Т-клетки средства (например, биспецифическая молекула антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2, среди прочих)),
- (x) агониста CD40 (например, молекула антитела против CD40),
- (xi) агониста OX40 (например, молекула антитела против OX40) или
- (xii) агониста CD27 (например, молекула антитела против CD27).

В комбинации, направленной на эффекторные клетки, можно использовать любую комбинацию вышеупомянутых средств. В одном иллюстративном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR. В другом варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает ингибитор PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании). В другом варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает ингибитор PD-1. В других вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR и ингибитор PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании). В других вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR и ингибитор PD-1. В других вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR, ингибитор PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании) и ингибитор PD-1. В других вариантах осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает ингибитор PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании) и ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR и ингибитор IAP. В другом варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR и ингибитор ингибитора EGFR. В другом варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист GITR и ингибитор ингибитора mTOR. В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает IL-15 или его вариант. В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает биспецифическое связывающее Т-клетки средство (например, биспецифическая молекула антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2, среди прочих)). В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист CD40 (например, молекула антитела против CD40). В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист OX40 (например, молекула антитела против OX40). В одном варианте осуществления комбинация, направленная на эффекторные клетки, включает агонист CD27 (например, молекула антитела против CD27).

В определенных вариантах осуществления комбинация включает одно, два, три, четыре, пять или более лекарственных средств, которые уменьшают опухолевую иммуносупрессию (обозначаемая в настоящем описании как "комбинация против опухолевой иммуносупрессии"). В некоторых вариантах осуществления комбинация модулирует активность или уровень одного или нескольких из T_{reg} , макрофага 2 или MDSC. В некоторых вариантах осуществления комбинация повышает одно или несколько из поляризации M2, истощения T_{reg} или привлечения Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления комбинация против опухолевой иммуносупрессии включает одно, два, три, четыре, пять или более лекарственных средств, выбранных из:

(i) иммуномодулятора (например, один или несколько из активатора костимулирующей молекулы (например, агонист GITR) или ингибитора молекулы иммунной точки контроля (например, один или несколько из PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3 или CTLA-4), как описано в настоящем описании),

(ii) ингибитора CSF-1/1R (например, ингибитор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF)),

(iii) ингибитора IL-17,

(iv) ингибитора IL-1-бета, (v) ингибитора CXCR2,

(vi) ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, например, PI3K-дельта или PI3K-гамма),

(vii) ингибитора BAFF-R,

(viii) ингибитора MALT-1/BTK,

(ix) ингибитора JAK,

(x) ингибитора CRTH2,

(xi) ингибитора VEGFR,

(xiii) IL-15 или его варианта,

(xiv) ингибитора CTLA-4,

(xv) ингибитора IDO/TDO,

(xvi) антагониста A2AR,

(xvii) ингибитора TGFb или

(xviii) ингибитора PFKFB3.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор молекулы иммунной точки контроля (например, ингибитор PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), или CTLA-4, или любая их комбинация). В комбинации против опухолевой иммуносупрессии можно использовать любую комбинацию вышеупомянутых средств. В одном иллюстративном варианте осуществления комбинация против опухолевой иммуносупрессии включает одно, два, три, четыре, пять или более лекарственных средств, выбранных из ингибитора PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании), ингибитора PD-1, ингибитора

LAG-3, модулятора TIM-3 (например, ингибитор TIM-3), агониста GITR, ингибитора CSF-1/1R (например, ингибитор M-CSF), ингибитора IL-17, ингибитора IL-1-бета или ингибитора CXCR2. В одном варианте осуществления комбинация против опухолевой иммуносупрессии включает один, два или все из ингибитора CSF-1/1R (например, ингибитор M-CSF), ингибитора IL-17, ингибитора IL-1-бета. В одном варианте осуществления комбинация против опухолевой иммуносупрессии включает ингибитор IL-17, ингибитор CXCR2, ингибитор CRTH2, антагонист A2AR или ингибитор PFKFB3, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает одно или несколько лекарственных средств антигенпрезентирующей комбинации. В других вариантах осуществления комбинация включает одно или несколько лекарственных средств комбинации, направленной на эффекторные клетки. В других вариантах осуществления комбинация включает одно или несколько лекарственных средств комбинации против опухолевой иммуносупрессии. В других вариантах осуществления комбинация включает одно или несколько лекарственных средств антигенпрезентирующей комбинации и одно или несколько лекарственных средств комбинации, направленной на эффекторные клетки. В других вариантах осуществления комбинация включает одно или несколько лекарственных средств антигенпрезентирующей комбинации и одно или несколько лекарственных средств комбинации против опухолевой иммуносупрессии. В других вариантах осуществления комбинация включает одно или несколько лекарственных средств антигенпрезентирующей комбинации, одно или несколько лекарственных средств комбинации, направленной на эффекторные клетки, и одно или несколько лекарственных средств комбинации против опухолевой иммуносупрессии.

В определенных вариантах осуществления комбинация включает:

(i) одно или несколько лекарственных средств антигенпрезентирующей комбинации, выбранных из одного, двух или всех из агониста STING, агониста TLR (например, агонист TLR7) или модулятора TIM-3 (например, ингибитор TIM-3);

(ii) одно или несколько лекарственных средств комбинации, направленной на эффекторные клетки, выбранных из одного, двух или всех из модулятора GITR (например, агонист GITR), ингибитора PD-L1 (например, молекула антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании) или ингибитора PD-1;

(iii) одно или несколько лекарственных средств комбинации против опухолевой иммуносупрессии, выбранных из одного, двух или всех из ингибитора CSF-1/1R (например, ингибитор M-CSF), ингибитора IL-17 или ингибитора IL-1-бета;

(iv) комбинацию (i) и (ii);

(v) комбинацию (i) и (iii);

(vi) комбинацию (ii) и (iii); или

(vii) комбинацию (i), (ii) и (iii).

Комбинацию можно использовать для лечения злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании, такой как рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома (например, распространенная меланома), рак носоглотки или рак молочной железы.

В других вариантах осуществления комбинация включает лекарственное средство из антигенпрезентирующей комбинации (например, один или несколько из агониста STING, агониста TLR, вакцины или онколитического вируса) в комбинации с терапевтическим средством из комбинации, направленной на эффекторные клетки, и/или комбинации против опухолевой иммуносупрессии (например, ингибитор ингибитора точки контроля, например, ингибитор PD-L1, PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), или CTLA-4, или любая их комбинация). В одном варианте осуществления один или несколько из агониста STING, агониста TLR, вакцины или онколитического вируса вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления агонист STING и/или вакцину вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления онколитический вирус вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. Комбинацию можно использовать для лечения злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании, такой как рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома (например, распространенная меланома), рак носоглотки или рак молочной железы.

В определенных вариантах осуществления комбинация включает комбинацию лекарственных средств, как описано в разделе под названием "Иллюстративные комбинации антигенпрезентирующих комбинаций, комбинаций, направленных на эффекторные клетки, и комбинаций против опухолевой иммуносупрессии", приведенном в подробном описании.

Комбинации, описанные в настоящем описании, можно вводить вместе в одной композиции или можно вводить по отдельности в двух или более различных композициях, например, композициях или дозированных формах, как описано в настоящем описании. Введение лекарственных средств можно про-

водить в любом порядке. Первое средство и дополнительные средства (например, второе, третье средства) можно вводить одним и тем же путем введения или различными путями введения. Например, первое лекарственное средство можно вводить одновременно, до или после дополнительного средства. В определенных вариантах осуществления первое средство вводят местным путем, например, лекарственное средство любой из категорий (i)-(iii) может быть связано с нацеливающим на опухоль средством, например, нацеливающим на опухоль антителом (например, для формирования конъюгата антитело-лекарственное средство), или любым другим средством для доставки (например, состав, такой как направленный состав), так что введение первого средства локализуется в желаемой области, например, в области опухоли (например, области, обогащенной дендритными клетками). В одном варианте осуществления лекарственное средство представляет собой антиген (например, вакцина, например, вакцина против злокачественной опухоли *in situ*), который нацелен на опухолевое окружение, таким образом, вызывая активацию дендритных клеток. Лекарственное средство также можно вводить локально, например, инъектировать, в область опухоли (например, внутриопухолевое или околоопухолевое введение). Локализованная доставка или введение лекарственного средства могут снизить один или несколько побочных эффектов или токсичность, которые в ином случае ассоциированы с системным введением лекарственного средства. В одном иллюстративном варианте осуществления лекарственное средство (например, STING или TLR) можно конъюгировать со связывающим опухоль антителом (например, антителом, которое связывается с HER2), тем самым доставляя лекарственное средство в экспрессирующую HER-2 клетку.

Обнаружение/Тераностика.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам обнаружения присутствия PD-L1 в образце, например, *in vitro* или *in vivo* (например, в биологическом образце, например, в сыворотке, сперме или моче, или в биоптате ткани, например, из гиперпролиферативного или злокачественного очага). Способ по изобретению можно использовать для оценки (например, мониторинга лечения или прогрессирования, диагностики и/или определения стадии нарушения, описанного в настоящем изобретении, например, гиперпролиферативного или злокачественного нарушения у индивидуума). Способ включает:

(i) приведение в контакт образца (и необязательно эталонного, например, контрольного образца), или введение индивидууму, с молекулой антитела, как описано в настоящем описании, в условиях, которые позволяют взаимодействие, и

(ii) обнаружение образования комплекса между молекулой антитела и образцом (и, необязательно, эталонным, например, контрольным образцом).

Образование комплекса указывает на присутствие PD-L1 и может указывать на пригодность или необходимость лечения, описанного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления PD-L1 обнаруживают до лечения, например, до первоначального лечения, или до лечения после интервала между лечениями. Обнаружение может вовлекать иммуногистохимию, иммуноцитохимию, FACS, молекулу антитела в комплексе с магнитными гранулами, анализы ELISA, способы ПЦР (например, ОТ-ПЦР) или способ визуализации *in vivo*. Как правило, молекула антитела, используемая в способах обнаружения *in vivo* и *in vitro*, является прямо или непрямо меченной поддающимся обнаружению веществом для облегчения обнаружения связанного или несвязанного связывающегося соединения. Подходящие поддающиеся обнаружению вещества включают различные биологически активные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы, парамагнитные (например, активные в отношении ядерного магнитного резонанса) материалы и радиоактивные материалы. В других вариантах осуществления молекулу антитела обнаруживают *in vivo*, например, с использованием способа визуализации *in vivo*, как описано в настоящем описании (например, визуализация с помощью ПЭТ).

Дополнительные варианты осуществления относятся к способу лечения злокачественной опухоли, включающему: идентификацию у индивидуума, например, в образце (например, образце от индивидуума, содержащем злокачественные клетки и необязательно иммунные клетки, такие как TIL) присутствия одного, двух или всех из PD-L1, CD8 или IFN- γ , тем самым, предоставляя величину для одного, двух или всех из PD-L1, CD8 и IFN- γ . Кроме того, способ может включать сравнение величин для PD-L1, CD8 и/или IFN- γ с эталонной величиной, например, контрольной величиной. Если величины для PD-L1, CD8 и/или IFN- γ превышают эталонную величину, например, контрольные величины, проводят введение терапевтически эффективного количества антитела против PD-L1 (например, антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании) индивидууму, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими средствами, тем самым осуществляя лечение злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления индивидуума идентифицируют до лечения, например, до первоначального лечения или до лечения после интервала между лечениями. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, злокачественную опухоль, описанную в настоящем описании, такую как рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома, рак носоглотки или рак молочной железы, например, рак

молочной железы TN, например, рак молочной железы IM-TN. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой ER⁺ рак молочной железы или рак поджелудочной железы.

Также предусматривается способ лечения злокачественной опухоли, включающий: исследование индивидуума, например, образца (например, образца индивидуума, содержащего злокачественные клетки) в отношении присутствия PD-L1, тем самым идентифицируя величину для PD-L1, сравнение величины для PD-L1 с контрольной величиной и, если величина для PD-L1 превышает контрольную величину, введение терапевтически эффективного количества антитела против PD-L1 (например, антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании) индивидууму, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими средствами, тем самым осуществляя лечение злокачественной опухоли. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, злокачественную опухоль, как описано в настоящем описании, такую как немелкоклеточная аденокарцинома легкого (NSCLC) (ACA), плоскоклеточная карцинома NSCLC (SCC) или печеночно-клеточная карцинома (HCC).

Без связи с теорией, полагают, что индивидуум, который демонстрирует предсуществующий иммунный ответ на злокачественную опухоль, например, иммунную реакцию на терапию иммуномодулятором (например, терапия ингибитором молекулы точки контроля), может иметь пролонгированный и/или более устойчивый ответ на терапию по сравнению с индивидуумом, который не имеет такого же иммунного ответа. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления оценка статуса активации иммунных клеток (например, Т-клеток) у индивидуума перед терапией иммуномодулятором может служить в качестве средства оценки и/или мониторинга способности индивидуума отвечать на терапию иммуномодулятором. В вариантах осуществления такую оценку можно использовать для идентификации, отбора и/или стратификации индивидуумов (например, пациента или совокупности пациентов) в качестве более или менее вероятно отвечающих на терапию иммуномодулятором.

Таким образом, альтернативно или в комбинации со способами, описанными в настоящем описании, предусматривается способ оценки статуса активации иммунных клеток (например, Т-клеток) индивидуума (например, оценка вероятности ответа индивидуума на терапию иммуномодулятором). Способ включает определение уровня и/или распределения активации Т-клеток у индивидуума. В одном варианте осуществления уровень и/или распределение активации Т-клеток включает показатель уровня и/или распределения одного или нескольких из: CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля (например, одного или нескольких из PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) или CTLA-4), или любой их комбинации. Например, уровень и/или распределение CD8-экспрессирующих клеток можно оценивать в качестве маркера активированных Т-клеток. В других вариантах осуществления можно оценивать уровень и/или распределение клеток, экспрессирующих PD-L1 или другой ингибитор точки контроля. Индивидуума можно оценивать до, в процессе или после проведения терапии иммуномодулятором. В одном варианте осуществления индивидуума оценивают до терапии иммуномодулятором (например, терапия ингибитором молекулы точки контроля), например, до первоначального лечения или до лечения после интервала между лечениями. В одном варианте осуществления повышенный уровень одного или нескольких из CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля у индивидуума (например, относительно эталона, например, контроля) указывает на увеличенную способность индивидуума отвечать на терапию (также называемую в настоящем описании "положительным статусом иммунной активации"). В другом варианте осуществления сниженный уровень одного или нескольких из CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля у индивидуума (например, относительно эталона, например, контроля) указывает на сниженную способность индивидуума отвечать на терапию (также называемую в настоящем описании "отрицательным статусом иммунной активации"). Необязательно способ может включать проведение терапии иммуномодулятором, как описано в настоящем описании (например, ингибитором молекул точки контроля, как описано в настоящем описании), если у индивидуума определяют наличие положительного статуса иммунной активации.

В одном варианте осуществления терапия иммуномодулятором включает активатор костимулирующей молекулы, например, один или несколько активаторов, как описано в настоящем описании (например, агонист молекулы GITR, как описано в настоящем описании). В других вариантах осуществления терапия иммуномодулятором включает ингибитор молекулы иммунной точки контроля, например, один или несколько ингибиторов ингибитора точки контроля, как описано в настоящем описании (например, ингибитор одного или нескольких из PD-L1, PD-1, TIM-3 или CTLA-4, как описано в настоящем описании). В одном варианте осуществления терапия иммуномодулятором включает молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В других вариантах осуществления терапия иммуномодулятором включает комбинацию активатора костимулирующей молекулы и ингибитора точки контроля.

В некоторых вариантах осуществления уровень и/или распределение CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля определяют *in vivo*, например, неинвазивным путем (например, путем обнаружения антитела к Т-клеточному маркеру, меченному подающейся обнаружению меткой, с использованием подходящего способа визуализации, например, сканирования с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Например, ПЭТ с антителом-мишенью или иммунный ПЭТ (например, ПЭТ с антителом против CD8 или ПЭТ с антителом против PD-L1) можно использовать для обнаружения уровня

и/или распределения (например, локализации опухоли) экспрессирующих CD8 или PD-L1 клеток *in vivo*. Способы визуализации антител (например, визуализации ПЭТ с антителами) известны в данной области, например, как описано Lamberts, L. E. et al. (2015) *J. Clin. Oncol.* 33 (DOI: 10, 1200/JCO.2014, 57, 8278); Tavaré, R. et al. (2014) *PNAS* 111(3):1108-1113; и Boerman and Oyen (2011) *The Journal of Nuclear Medicine* 52 (8):1171-72, включенной в настоящее описание в качестве ссылки. В других вариантах осуществления уровень CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля определяют в образце (например, биоптате опухоли), полученном от индивидуума (например, с использованием иммуногистохимических способов).

В качестве иллюстративного варианта осуществления увеличенное количество или изменение положения экспрессирующих CD8 клеток с краев опухоли внутрь опухоли может указывать на улучшение исхода, например, увеличенную способность к ответу индивидуума на терапию иммуномодулятором. В определенных вариантах осуществления положительный статус иммунной активации (например, увеличение уровня активированных Т-клеток) появляется в ответ на предшествующее лечение злокачественной опухоли, например, в ответ на одно или несколько из лучевой терапии, химиотерапии, онколитического вируса, биспецифического связывающего Т-клетки средства, биологической или направленной терапии (например, терапии против злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления индивидуум, который демонстрирует положительный статус иммунной активации в ответ на предшествующее лечение, становится лучшим кандидатом для терапии иммуномодулятором. В одном варианте осуществления индивидуума, который имеет мутацию B-Raf (например, мутацию B-Raf, как описано в настоящем описании) лечат ингибитором B-Raf (например, ингибитором B-Raf, как описано в настоящем описании). Индивидуум может иметь увеличение уровня экспрессирующих CD8 Т-клеток после лечения ингибитором B-Raf, и, таким образом, он может стать лучшим кандидатом для терапии иммуномодулятором.

В другом иллюстративном варианте осуществления экспрессию PD-L1 или других ингибиторов точки контроля (например, относительно эталона) можно использовать для определения или анализа способности индивидуума отвечать на терапию злокачественной опухоли. В одном варианте осуществления средство для визуализации с помощью ПЭТ может продемонстрировать, что индивидуум имеет предсуществующую экспрессию PD-L1 или других молекул точки контроля. Экспрессия этих молекул на опухоли может помочь стратифицировать пациентов для целей дополнительной диагностики. Если индивидуум не имел поддающегося обнаружению предсуществующего иммунного ответа на терапию иммуномодулятором и не имел поддающейся обнаружению экспрессии молекулы точки контроля, то такой индивидуум, вероятно, будет плохим кандидатом для терапии. Визуализация с помощью ПЭТ также может продемонстрировать гетерогенность экспрессии и продемонстрировать те опухоли (положительные в ПЭТ), которые являются фактическими опухолями/очагами повреждения, наиболее пригодными для ответа. Это было бы полезным, поскольку взятие образцов небольшого количества заданных очагов повреждения может вводить в заблуждение; например, для определения того, является ли индивидуум отвечающим или не возникла ли ошибка при взятии образца способом биопсии или вследствие низкого количества образцов. С использованием визуализации с помощью ПЭТ является возможным обнаружение большинства опухолей и, таким образом, проведение более точного определения эффективности опухолевой нагрузки и лучшее понимание того, как терапия действует.

В другом аспекте изобретение относится к диагностическим или терапевтическим наборам, которые включают молекулы антител, описанные в настоящем описании, и инструкции по применению.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Другие признаки, задачи и преимущества изобретения станут понятными из описания и чертежей и из формулы изобретения.

Другие признаки, задачи и преимущества изобретения станут очевидными из описания и чертежей, и из формулы изобретения.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлены аминокислотные последовательности переменных областей легкой (SEQ ID NO: 8) и тяжелой (SEQ ID NO: 6) цепей mAb мыши против PD-L1 BAP058. Последовательности CDR легкой и тяжелой цепей на основе нумерации Kabat подчеркнуты. Последовательности CDR тяжелой цепи на основе нумерации Chothia показаны полужирным шрифтом и курсивом.

На фиг. 2 представлены аминокислотные последовательности переменных областей легкой (SEQ ID NO: 8 и 249, соответственно, в порядке представления) и тяжелой (SEQ ID NO: 6 и 248, соответственно, в порядке представления) цепей mAb мыши против PD-L1 BAP058, выровненные с последовательностями эмбрионального типа. Верхняя и нижняя последовательности представляют собой последовательности эмбрионального типа (GL) и BAP058 (Mu mAb), соответственно. Последовательности CDR легкой и тяжелой цепей на основе нумерации Kabat подчеркнуты. Последовательности CDR легкой и тяжелой цепей на основе нумерации Chothia показаны полужирным шрифтом и курсивом. "-" означает идентичный аминокислотный остаток.

На фиг. 3 представлена столбиковая диаграмма, демонстрирующая результаты анализа связывания FACS для семнадцати гуманизированных клонов BAP058 (с BAP058-hum01 по BAP058-hum17). Концен-

трации антител составляют 200, 100, 50, 25 и 12,5 нг/мл от самого левого столбика к самому правому столбику для каждого исследованного mAb.

На фиг. 4 представлен структурный анализ гуманизированных клонов BAP0058 (a, b, c, d, e, f и g соответствуют различным типам последовательностей каркасной области). Также представлены концентрации mAb в образцах.

На фиг. 5 представлена аффинность связывания и специфичность гуманизированного mAb BAP058, измеренная в конкурентном анализе связывания с использованием постоянной концентрации меченого Alexa 488 mAb мыши BAP058, серийных разведений исследуемых антител и экспрессирующих PD-L1-клеток 300.19.

На фиг. 6 представлено ранжирование гуманизированных клонов BAP058 на основе данных FACS, конкурентного связывания и структурного анализа. Также показаны концентрации mAb в образцах.

На фиг. 7 представлено блокирование связывания лиганда с PD-1 выбранными гуманизированными клонами BAP058. Представлено блокирование связывания PD-1-Ig с экспрессирующими PD-L1 клетками. Оценивали BAP058-hum01, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum11 и BAP058-hum13. В анализ также были включены mAb мыши BAP058 и химерное mAb.

На фиг. 8A-8B представлено выравнивание последовательностей переменных доменов тяжелой цепи для семнадцати гуманизированных клонов BAP058 и BAP058-chi. На фиг. 8A, представлены все последовательности. На фиг. 8A показаны SEQ ID NO: 250, 251, 251, 251, 252, 252, 252, 253, 253, 254, 254, 255, 255, 256, 256, 257, 258, 259, соответственно, в порядке представления. На фиг. 8B, показаны только аминокислотные последовательности, которые отличаются от последовательности мыши. На фиг. 8B показаны SEQ ID NO: 250, 251, 251, 251, 252, 252, 252, 253, 253, 254, 254, 255, 255, 256, 256, 257, 258, 259, соответственно, в порядке представления.

На фиг. 9A-9B представлено выравнивание последовательностей переменных доменов легкой цепи для семнадцати клонов BAP058 и BAP058-chi. На фиг. 9A представлены все последовательности. На фиг. 9A показаны SEQ ID NO: 17, 86, 86, 86, 86, 42, 42, 42, 66, 66, 66, 22, 22, 26, 34, 58, 82, 74, соответственно, в порядке представления. На фиг. 9B показаны только аминокислотные последовательности, которые отличаются от последовательности мыши. На фиг. 9B показаны SEQ ID NO: 17, 86, 86, 86, 86, 42, 42, 42, 66, 66, 66, 22, 22, 26, 34, 58, 82, 74, соответственно, в порядке появления.

На фиг. 10 показаны иллюстративные злокачественные опухоли, при которых относительно высокие доли пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фиг. 11 представлены иллюстративные ER⁺ рак молочной железы и рак поджелудочной железы, при которых относительно низкие доли пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фиг. 12 представлена доля иллюстративных пациентов с раком молочной железы, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фиг. 13 представлена доля иллюстративных пациентов с раком толстого кишечника, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фиг. 14 показано графическое представление проточной цитометрии для поверхностной экспрессии PD-L1 в клетках EBC-1 *in vitro* с обработкой соединением A17 или без него. Клетки EBC-1 представляют собой клетки мелкоклеточного рака легкого с амплификацией cMET.

На фиг. 15 показано графическое представление экспрессии мРНК PD-L1 в клетках HS.746.T в модели с ксенотрансплантатом опухоли с обработкой соединением A17 или без нее. Клетки HS.746.T представляют собой клетки рака желудка с амплификацией c-MET и мутацией c-MET.

На фиг. 16 показано графическое представление экспрессии мРНК PD-L1 в клетках H3122 *in vitro* с соединением A23 или без него. Клетки H3122 представляют собой клетки мелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с транслокацией ALK.

На фиг. 17 показано графическое представление экспрессии мРНК PD-L1 в клетках LOXIMV1 (мутантные по BRAF клетки меланомы) в модели с ксенотрансплантатом опухоли с обработкой соединением A29 или без нее.

На фиг. 18 показано графическое представление экспрессии мРНК PD-L1 в клетках HEYA8 (клетки рака яичника с мутантным KRAS) в модели с ксенотрансплантатом опухоли с обработкой соединением A34 или без нее.

На фиг. 19 показано графическое представление экспрессии мРНК PD-L1 в клетках UKE-1 (клетки миелопролиферативного новообразования с мутацией V617F JAK2) в модели с ксенотрансплантатом опухоли с обработкой соединением A18 или без нее.

На фиг. 20 представлена схематическая диаграмма, на которой показан процессинг и представление антигена, ответы эффекторных клеток и каскады иммуносупрессии, на которые направлены комбинированные способы терапии, описанные в настоящем описании.

На фиг. 21 представлен эффект иллюстративных антител против PD-L1 на стимуляцию высвобождения IFN- γ из совместных культур дендритных клеток и CD4⁺ Т-клеток.

На фиг. 22 представлен эффект иллюстративных антител против PD-L1 на индуцируемую SEB сек-

рецию IL-2 Т-клетками.

Краткое описание таблиц

Табл. 1 представляет собой обобщенное представление аминокислотных и нуклеотидных последовательностей молекул антител против PD-L1 мыши, химерных и гуманизированных молекул антител против PD-L1. Молекулы антител включают mAb мыши BAP058, химерное mAb BAP058-chi и гуманизированные mAb с BAP058-hum01 по BAP058-hum17 и с BAP058-Clone-K по BAP058-Clone-O. В этой таблице представлены аминокислотные и нуклеотидные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, аминокислотные и нуклеотидные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей и аминокислотные и нуклеотидные последовательности тяжелой и легкой цепей.

В табл. 2 представлены аминокислотные и нуклеотидные последовательности каркасных областей тяжелых и легких цепей гуманизированных mAb с BAP058-hum01 по BAP058-hum17 и с BAP058-Clone-K по BAP058-Clone-O.

В табл. 3 представлены аминокислотные последовательности константных областей тяжелых цепей IgG человека и легкой цепи каппа человека.

Табл. 4 представляет собой обобщенное представление выхода, титра, содержания мономеров и уровней эндотоксинов для выбранных гуманизированных mAb BAP058, экспрессированных в клетках CHO.

В табл. 5 представлены зарядовые изоформы, выявленные с помощью анализа Novex IEF, для отдельных гуманизированных mAb BAP058, экспрессируемых в клетках CHO.

Табл. 6 представляет собой обобщенное представление отдельных лекарственных средств, которые можно вводить в комбинации с молекулами антител против PD-1 и другими иммуномодуляторами (например, одним или несколькими из: активатора костимулирующей молекулы и/или ингибитора молекулы иммунной точки контроля), описанными в настоящем описании. В табл. 6 слева направо представлено следующее: обозначение соединения для второго лекарственного средства, структура соединения и патентная публикация(и), описывающая соединение.

В табл. 7 представлен иллюстративный перечень лекарственных средств из антигенпрезентирующих комбинаций (категория А), комбинаций, направленных на эффекторные клетки, (категория В) и комбинаций против опухолевой иммуносупрессии (категория С).

В табл. 8 показано перекрестно-видовое связывание иллюстративных антител PD-L1 при оценке способом Biacore.

Подробное описание

Иммунная система обладает способностью распознавать и уничтожать опухолевые клетки; однако опухоли могут использовать множество стратегий для ускользания от иммунитета. Блокада иммунных точек контроля является одним из подходов для активации или реактивации терапевтического противоопухолевого иммунитета. Лиганд 1 белка запрограммированной смерти (PD-L1) описан в качестве лиганда иммуноингибиторного рецепторного белка запрограммированной смерти 1 (PD-1). Связывание PD-L1 с PD-1 приводит к ингибированию к опосредуемой Т-клеточным рецептором пролиферации лимфоцитов и секреции цитокинов (Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34). Таким образом, блокирование PD-L1 может приводить к усилению противоопухолевого иммунитета.

Несколько типов клеток экспрессируют PD-L1. Например, PD-L1 экспрессируется на активированных Т-клетках, дендритных клетках (DC), натуральных киллерах (NK), макрофагах, В-клетках, моноцитах и клетках сосудистого эндотелия. PD-L1 экспрессируется во многих злокачественных опухолях, включая карциному легкого, яичника и толстого кишечника человека и различные миеломы (Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5). Экспрессия PD-L1 строго коррелирует с неблагоприятным прогнозом при различных типах злокачественной опухоли, включая рак почки, яичника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка и поджелудочной железы.

Многие инфильтрирующие опухоль Т-лимфоциты имеют преобладающую экспрессию PD-1 по сравнению с Т-лимфоцитами в нормальных тканях и Т-лимфоцитами периферической крови. Это указывает на то, что активация PD-1 на реактивных в отношении опухоли Т-клетках может приводить к нарушению противоопухолевого иммунного ответа (Ahmadzadeh et al. (2009) Blood 114:1537-44). Таким образом, передача сигнала PD-L1, опосредуемая экспрессирующими PD-L1 опухолевыми клетками, взаимодействующими с экспрессирующими PD-1 Т-клетками, может приводить к ослаблению активации Т-клеток и ускользанию от иммунного надзора (Sharpe et al. (2002) Nat Rev Immunol. 2:116-26; Keir et al. (2008) Annu Rev Immunol. 26:677-704). Блокада PD-1 может ингибировать гематогенное распространение низкоиммуногенных опухолевых клеток посредством усиленного привлечения эффекторных Т-клеток (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144).

Антитело против PD-L1 может усиливать Т-клеточный иммунитет, например, посредством блокирования его ингибиторных взаимодействий как с PD-1, так и с B7-1. Антитело против PD-1 может обеспечить иммунную регуляцию через PD-L2/PD-1. Как PD-1, так и B7-1, экспрессируются на Т-клетках, В-клетках, DC и макрофагах, что обеспечивает потенциал для двунаправленных взаимодействий между B7-1 и PD-L1 на этих типах клеток. PD-L1 на некроветворных клетках может взаимодействовать с B7-1, а

также с PD-1, на Т-клетках.

Таким образом, настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к молекулам антител (например, гуманизированным молекулам антител), которые связываются с лигандом 1 белка запрограммированной смерти (PD-L1) с высокой аффинностью и специфичностью. В одном варианте осуществления предусматриваются гуманизированные антитела против PD-L1, которые демонстрируют неожиданно низкую иммуногенность. Например, гуманизированные антитела против PD-L1 могут иметь показатель риска менее 650, 600, 550 или менее 500, согласно анализу Т-клеточных эпитопов. В других вариантах осуществления было показано, что отдельные комбинации каркасных областей, например, как показано на фиг. 5 и 7, имеют определенную эффективность продукции и свойства связывания.

Дополнительные аспекты изобретения включают молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие молекулы антител, экспрессирующие векторы, клетки-хозяева и способы получения молекул антител. Также предусматриваются иммуноконъюгаты, мультиспецифические или биспецифические молекулы и фармацевтические композиции, содержащие молекулы антител. Молекулы антител против PD-L1, описанные в настоящем описании, можно использовать для лечения, предупреждения и/или диагностики злокачественных или неопластических нарушений (например, солидные опухоли и опухоли мягких тканей; меланома, например, распространенная меланома; печеночно-клеточная карцинома; рак поджелудочной железы; почечноклеточный рак (RCC), например, метастазирующий RCC или светлоклеточный RCC; глиомы или глиобластомы; множественная миелома; рак ободочной и прямой кишки и рак легкого, например, немелкоклеточная карцинома), а также инфекционных заболеваний (например, инфекционных нарушений, таких как гепатит, например гепатит С (например, хронический вирусный гепатит); сепсис). Таким образом, в настоящем описании описаны способы обнаружения PD-L1, а также способы лечения различных нарушений, включая злокачественную опухоль и инфекционные заболевания, с использованием молекул антител против PD-L1.

Кроме того в настоящем описании описаны способы и композиции, включающие комбинацию двух, трех или более лекарственных средств, выбранных из одной, двух или всех из следующих категорий (i)-(iii):

(i) средство, которое усиливает презентацию антигена (например, презентацию опухолевого антигена) (например, путем усиления одного или нескольких из активности или созревания дендритных клеток, захвата антигена или процессинга антигена);

(ii) средство, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, ответ иммунных эффекторных клеток, например, активацию и/или мобилизацию В-клеток и/или Т-клеток, например, в лимфатическом узле); или

(iii) средство, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли (например, увеличивая инфильтрацию Т-клеток и уничтожение опухолевых клеток).

В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании). Без связи с теорией, полагают, что терапевтические подходы, которые усиливают противоопухолевый иммунитет, действуют более эффективно, когда иммунный ответ оптимизируют через множество мишеней на различных стадиях иммунного ответа. Каждая из этих стадий представлена в схематичной форме на фиг. 20. Например, подходы, которые приводят к активации дендритных клеток, в комбинации с подходами, которые усиливают клеточный гуморальный иммунитет, могут приводить к более эффективному и/или длительному терапевтическому ответу.

Термины "лиганд 1 белка запрограммированной смерти" или "PD-L1" включают изоформы PD-L1, млекопитающих, например, человека, видовые гомологи PD-1 человека и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с PD-L1. Аминокислотная последовательность PD-L1, например, PD-1 человека, известна в данной области, например, Dong et al. (1999) Nat Med. 5 (12):1365-9; Freeman et al. (2000) J Exp Med. 192(7):1027-34).

Дополнительные термины определены ниже и на протяжении заявки.

Как используют в рамках изобретения, форма единственного числа относится к одному или более чем к одному (например, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту в форме единственного числа.

Термин "или" используют в настоящем описании для обозначения, и используют взаимозаменяемо с, термина "и/или", если контекст явно не указывает на иное.

"Приблизительно" и "приближенно", как правило, означает приемлемую степень ошибки для измеренного количества, учитывая природу или точность измерений. Иллюстративные степени ошибки находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10%, и, более конкретно, в пределах 5% от данной величины или диапазона величин.

Под "комбинацией" или "в комбинации с" не подразумевают, что терапия или лекарственные средства должны быть введены одновременно и/или составлены для доставки совместно, хотя эти способы доставки входят в объем, описанный в настоящем описании. Лекарственные средства в комбинации можно вводить одновременно, до или после одного или нескольких дополнительных способов терапии или лекарственных средств. Введение лекарственных средств или терапевтические протоколы можно

осуществлять в любом порядке. Как правило, каждое средство вводят в дозе и/или по расписанию, определенным для этого средства. Кроме того, будет понятно, что дополнительное лекарственное средство, используемое в этой комбинации, можно вводить вместе в единой композиции или можно вводить по отдельности в различных композициях. Как правило, ожидается, что дополнительные лекарственные средства, используемые в комбинации, будут использоваться на уровнях, которые не превышают уровни, при которых их используют по отдельности. В некоторых вариантах осуществления уровни, используемые в комбинации, будут более низкими, чем уровни, используемые по отдельности.

В вариантах осуществления дополнительное лекарственное средство вводят в терапевтической дозе или в дозе ниже терапевтической дозы. В определенных вариантах осуществления концентрация второго лекарственного средства, которая требуется для обеспечения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда второе лекарственное средство вводят в комбинации с первым лекарственным средством, например, молекулой антитела против PD-L1, чем когда второе лекарственное средство вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления концентрация первого лекарственного средства, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда первое лекарственное средство вводят в комбинации со вторым лекарственным средством, чем когда первое лекарственное средство вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления в комбинированной терапии концентрация второго лекарственного средства, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, чем терапевтическая доза второго лекарственного средства в качестве монотерапии, например, на 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% более низкой. В определенных вариантах осуществления при комбинированной терапии концентрация первого лекарственного средства, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, чем терапевтическая доза первого лекарственного средства в качестве монотерапии, например, на 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% более низкой.

Термин "ингибирование", "ингибитор" или "антагонист" включает снижение определенного параметра, например активности, данной молекулы, например, ингибитора иммунной точки контроля. Например, этот термин включает ингибирование активности, например, активности PD-1 или PD-L1, по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40% или более. Таким образом, ингибирование не должно составлять 100%.

Термин "активация", "активатор" или "агонист" включает увеличение определенного параметра, например активности, данной молекулы, например, костимулирующей молекулы. Например, этот термин включает увеличение активности, например костимулирующей активности, по меньшей мере на 5, 10, 25, 50, 75% или более.

Термин "эффект против злокачественной опухоли" относится к биологическому эффекту, который может проявляться различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, например, снижение объема опухоли, уменьшение количества злокачественных клеток, уменьшение количества метастазов, увеличение продолжительности жизни, уменьшение пролиферации злокачественных клеток, уменьшение выживаемости злокачественных клеток или смягчение различных физиологических симптомов, ассоциированных со злокачественным состоянием. "Эффект против злокачественной опухоли" также может проявляться способностью пептидов, полинуклеотидов, клеток и антитела к изначальному предупреждению возникновения рецидива злокачественной опухоли.

Термин "противоопухолевый эффект" относится к биологическому эффекту, который может проявляться различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, например, уменьшение объема опухоли, уменьшение количества опухолевых клеток, снижение пролиферации опухолевых клеток или снижение выживаемости опухолевых клеток.

Термин "злокачественная опухоль" относится к заболеванию, характеризующемуся быстрым и неконтролируемым ростом аберрантных клеток. Злокачественные клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части организма. Примеры различных злокачественных опухолей описаны в настоящем описании и включают, но не ограничиваются ими, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак кожи, рак поджелудочной железы, рак ободочной и прямой кишки, рак почки, рак печени, рак головного мозга, лимфому, лейкоз, рак легкого и т.п. Термины "новообразование" и "злокачественная опухоль" используют в настоящем описании взаимозаменяемо, например, оба термина охватывают солидные и жидкостные, например, диффузные или циркулирующие, опухоли. Как используют в рамках изобретения, термин "злокачественная опухоль" или "опухоль" включает предзлокачественные, а также злокачественные новообразования и опухоли.

Термин "антигенпрезентирующая клетка" или "APC" относится к клетке иммунной системы, такой как вспомогательная клетка (например, В-клетка, дендритная клетка и т.п.), которая экспонирует чужеродный антиген в комплексе с основным комплексом гистосовместимости (МНС) на ее поверхности. Т-клетки могут распознавать эти комплексы с использованием их Т-клеточных рецепторов (TCR). APC процессируют антигены и презентуют их Т-клеткам.

Термин "костимулирующая молекула" относится к распознаваемому связывающему партнеру на Т-

клетке, который специфически связывается с костимулирующим лигандом, тем самым, опосредуя костимулирующий ответ Т-клеткой, такой как, но не ограничиваясь ими, пролиферацию. Костимулирующие молекулы представляют собой молекулы клеточной поверхности, отличные от рецепторов антигенов или их лигандов, которые требуются для эффективного иммунного ответа. Костимулирующие молекулы включают, но не ограничиваются ими, молекулу МНС класса I, белки-рецепторы TNF, иммуноглобулин-подобные белки, рецепторы цитокинов, интегрины, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM), активирующие рецепторы NK-клеток, BTLA, рецептор Toll-лиганда, OX40, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), 4-1BB (CD137), B7-H3, CDS, ICAM-1, ICOS (CD278), GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, ДНКМ1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, и лиганд, который специфически связывается с CD83.

"Иммунная эффекторная клетка", как этот термин используют в настоящем описании, относится к клетке, которая вовлечена в иммунный ответ, например, в стимуляцию ответа иммунных эффекторных клеток. Примеры иммунных эффекторных клеток включают Т-клетки, например, альфа/бета Т-клетки и гамма/дельта Т-клетки, В-клетки, натуральные киллеры (NK), натуральные киллерные Т-клетки (NKT), тучные клетки и фагоциты миелоидного происхождения.

"Иммунная эффекторная" или "эффекторная" "функция" или "ответ", как эти термины используют в настоящем описании, относится к функции или ответу, например, иммунной эффекторной клетки, которые усиливают или стимулируют иммунную атаку на клетку-мишень. Например, иммунная эффекторная функция или ответ относятся к свойству Т-клеток или NK-клеток, которое стимулирует уничтожение или ингибирование роста или пролиферации клетки-мишени. В случае Т-клетки, первичная стимуляция и костимуляция являются примерами иммунной эффекторной функции или ответа.

Термин "эффекторная функция" относится к специализированной функции клетки. Эффекторная функция Т-клетки, например, может представлять собой цитолитическую активность или хелперную активность, включая секрецию цитокинов.

Термин "статус иммунной активации" относится к вероятности того, что индивидуум будет отвечать на терапию, например, терапию иммуномодулятором. В некоторых вариантах осуществления статус иммунной активации может представлять собой положительный статус или отрицательный статус. В вариантах осуществления положительный статус иммунной активации означает, что существует более чем 50% вероятность (например, более чем 50, 60, 70, 80, 90% или более вероятность), что индивидуум будет отвечать на терапию, например, терапию иммуномодулятором. В вариантах осуществления отрицательный статус иммунной активации означает, что существует более чем 50% вероятность (например, более чем 50, 60, 70, 80, 90% или более вероятность), что индивидуум не будет отвечать на терапию, например, терапию иммуномодулятором.

Как используют в рамках изобретения, термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" относятся к снижению или смягчению прогрессирования, тяжести и/или длительности нарушения, например, пролиферативного нарушения, или к смягчению одного или нескольких симптомов (предпочтительно, одного или нескольких заметных симптомов) нарушения вследствие проведения одного или нескольких способов терапии. В конкретных вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" относятся к смягчению по меньшей мере одного поддающегося измерению физического параметра пролиферативного нарушения, такого как рост опухоли, не обязательно заметный для пациента. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" относятся к ингибированию прогрессирования пролиферативного нарушения, либо физически, например, посредством стабилизации заметного симптома, либо физиологически, например, посредством стабилизации физического параметра, либо обоими из этих путей. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" относятся к снижению или стабилизации размера опухоли или количества злокачественных клеток.

Композиции и способы по настоящему изобретению охватывают полипептиды и нуклеиновые кислоты, имеющие указанные последовательности, или последовательности, по существу идентичные или сходные с ними, например, последовательности по меньшей мере на 85, 90, 95% или выше идентичные указанной последовательности. В контексте аминокислотной последовательности термин "по существу идентичный" используют в настоящем описании для обозначения первой аминокислоты, которая содержит достаточное или минимальное количество аминокислотных остатков, которые i) являются идентичными или ii) являются консервативными заменами выровненных аминокислотных остатков во второй аминокислотной последовательности, так что первая и вторая аминокислотные последовательности могут иметь общий структурный домен и/или общую функциональную активность. Примерами являются аминокислотные последовательности, которые содержат общий структурный домен, обладающий по

меньшей мере приблизительно 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с эталонной последовательностью, например, последовательностью, описанной в настоящем описании.

В контексте нуклеотидной последовательности термин "по существу идентичный" используют в настоящем описании для обозначения первой последовательности нуклеиновой кислоты, которая содержит достаточное или минимальное количество нуклеотидов, которые являются идентичными выровненным нуклеотидам во второй последовательности нуклеиновой кислоты, так что первая и вторая нуклеотидные последовательности кодируют полипептиды, обладающие общей функциональной активностью, или кодируют общий структурный полипептидный домен или общую функциональную активность полипептида. Примерами являются нуклеотидные последовательности, обладающие по меньшей мере приблизительно 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичностью с эталонной последовательностью, например, последовательностью, описанной в настоящем описании.

Термин "функциональный вариант" относится к полипептидам, которые обладают по существу идентичной аминокислотной последовательностью со встречающейся в природе последовательностью или кодируются по существу идентичной нуклеотидной последовательностью, и способны иметь один или несколько видов активности встречающейся в природе последовательности.

Вычисление гомологии или идентичности последовательностей (эти термины используют в настоящем описании взаимозаменяемо) проводят следующим образом.

Для определения процентной идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновой кислоты, последовательности выравнивают для целей оптимального сравнения (например, можно вносить пропуски в одну или обе из первой и второй аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты для оптимального выравнивания, и негомологичными последовательностями можно пренебрегать для целей сравнения). В предпочтительном варианте осуществления длина эталонной последовательности, выровненной для цели сравнения, составляет по меньшей мере 30%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50, 60%, и еще более предпочтительно по меньшей мере 70, 80, 90, 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или положениях нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, тогда молекулы являются идентичными в этом положении (как используют в настоящем описании, "идентичность" аминокислот или нуклеиновых кислот эквивалентна "гомологии" аминокислот или нуклеиновых кислот).

Процентная идентичность между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений между последовательностями с учетом количества пропусков и длины каждого пропуска, который необходимо вносить для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процентной идентичности между двумя последовательностями можно проводить с использованием математического алгоритма. В предпочтительном варианте осуществления процентную идентичность между двумя аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Needleman и Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453), который был включен в программу GAP пакета программ GCG (доступный на <http://www.gcg.com>), с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, и веса пропуска 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и веса продолжения пропуска 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В другом предпочтительном варианте осуществления процентную идентичность между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с использованием программы GAP в пакете программ GCG (доступный на <http://www.gcg.com>) с использованием матрицы NWSgapdna. CMP и веса пропуска 40, 50, 60, 70 или 80 и веса продолжения пропуска 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Особенно предпочтительным набором параметров (и набор параметров, который следует использовать, если нет иных указаний) является оценочная матрица Blossum 62 со штрафом за пропуск 12, штрафом за продолжение пропуска 4 и штраф за пропуск со сдвигом рамки считывания 5.

Процентную идентичность между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями можно определять с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17), который включен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы веса остатков PAM120, штрафа за продолжение пропуска 12 и штрафа за пропуск 4.

Последовательности нуклеиновой кислоты и белка, описанные в настоящем описании, можно использовать в качестве "последовательности запроса" для проведения поиска против общедоступных баз данных, например, для идентификации других представителей семейства или родственных последовательностей.

Такой поиск можно проводить с использованием программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) от Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Нуклеотидный поиск BLAST можно проводить с использованием программы NBLAST, вес=100, длина слова=12, для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекулам нуклеиновых кислот по изобретению. Поиск белков в BLAST можно проводить с использованием программы XBLAST, вес=50, длина слова=3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам белка по изобретению. Для проведения выравниваний с пропусками для целей сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al. (1997)

Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. При использовании программ BLAST и Gapped BLAST, можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Как используют в рамках изобретения, термин "гибридизуются в условиях низкой жесткости, умеренной жесткости, высокой жесткости или очень высокой жесткости" описывает условия для гибридизации и промывания. Руководство по проведению реакций гибридизации может быть найдено в *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, которая включена в качестве ссылки. В этой ссылке описаны водные и неводные способы, и можно использовать любой их них. Конкретные условия гибридизации, упоминаемые в настоящем описании, являются следующими: 1) условия гибридизации низкой жесткости в $6\times$ хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) при приблизительно 45°C , после чего следует два промывания в $0,2\times$ SSC, 0,1% SDS по меньшей мере при 50°C (температура промываний может быть увеличена до 55°C для условий низкой жесткости); 2) условия гибридизации умеренной жесткости в $6\times$ SSC при приблизительно 45°C , после чего следует одно или несколько промываний в $0,2\times$ SSC, 0,1% SDS при 60°C ; 3) условия гибридизации высокой жесткости в $6\times$ SSC при приблизительно 45°C , после чего следует одно или несколько промываний в $0,2\times$ SSC, 0,1% SDS при 65°C ; и предпочтительно 4) условия гибридизации очень высокой жесткости представляют собой 0,5 М фосфат натрия, 7% SDS при 65°C , а затем одно или несколько промываний в $0,2\times$ SSC, 1% SDS при 65°C . Условия очень высокой жесткости (4) являются предпочтительными условиями и условиями, которые следует использовать, если нет иных указаний.

Понятно, что молекулы по настоящему изобретению могут иметь дополнительные консервативные аминокислотные замены или замены неосновных аминокислот, которые не имеют существенного эффекта на их функции.

Термин "аминокислота" охватывает все молекулы, как природные, так и синтетические, которые включают как функциональную аминогруппу, так и функциональную кислотную группу, и способны к включению в полимер из встречающихся в природе аминокислот. Иллюстративные аминокислоты включают встречающиеся в природе аминокислоты; аналоги, производные и их конгенеры; аминокислотные аналоги, имеющие варианты боковых цепи; и все стереоизомеры любого из вышеуказанного. Как используют в рамках изобретения термин "аминокислота" включает как D-, так и L-оптические изомеры и пептидомиметики.

"Консервативная аминокислотная замена" представляет собой замену, в которой аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, определены в данной области. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

Термины "полипептид", "пептид" и "белок" (если он является одноцепочечным) используют в настоящем описании взаимозаменяемо для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может прерываться не аминокислотами. Также термины охватывают полимер аминокислот, который модифицирован; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидизации, ацетилирования, фосфорилирования или любого другого манипулирования, такого как конъюгация с компонентом для мечения. Полипептид можно выделять из природных источников, можно производить рекомбинантными способами из эукариотического или прокариотического хозяина, или он может быть продуктом методик синтеза.

Термины "нуклеиновая кислота", "последовательность нуклеиновой кислоты", "нуклеотидная последовательность" или "полинуклеотидная последовательность" и "полинуклеотид" используют взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме любой длины из нуклеотидов, либо дезоксирибонуклеотидов, либо рибонуклеотидов, или их аналогов. Полинуклеотид может быть либо одноцепочечным, либо двухцепочечным, и, если он является одноцепочечным, он может представлять собой кодирующую цепь или не кодирующую (антисмысловую) цепь. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид, кроме того, можно модифицировать после полимеризации, например, посредством конъюгации с компонентом для мечения. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид, происходящий из геномной ДНК, кДНК, полусинтетический или синтетический, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродной компоновке.

Термин "выделенный", как используют в рамках изобретения, относится к материалу, который извлечен из его исходной или естественной среды (например, природная среда, если он является встре-

чающимся в природе). Например, встречающийся в природе полинуклеотид или полипептид, присутствующий в живом животном, не является выделенным, однако тот же полинуклеотид или полипептид, отделенный посредством вмешательства человека от некоторых или всех сосуществующих с ним материалов в природной системе, является выделенным. Такие полинуклеотиды могут быть частью вектора и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могут быть частью композиции, и все еще быть выделенными, поскольку такой вектор или композиция не являются частью среды, в которой они встречаются в природе.

Различные аспекты изобретения более подробно описаны ниже. На протяжении описания представлены дополнительные определения.

Молекулы антител.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с PD-L1 млекопитающего, например, человека. Например, молекула антитела связывается специфически с эпитопом, например, линейным или конформационным эпитопом (например, эпитоп, как описано в настоящем описании) на PD-L1.

Как используют в рамках изобретения, термин "молекула антитела" относится к белку, например, цепи иммуноглобулина или ее фрагменту, содержащему по меньшей мере одну последовательность вариабельного домена иммуноглобулина. Термин "молекула антитела" включает, например, моноклональное антитело (включая полноразмерное антитело, которое обладает Fc-областью иммуноглобулина). В одном варианте осуществления молекула антитела включает полноразмерное антитело или полноразмерную цепь иммуноглобулина. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит антиген-связывающий или функциональный фрагмент полноразмерного антитела или полноразмерной цепи иммуноглобулина.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноспецифическую молекулу антитела и связывает один эпитоп. Примером является моноспецифическая молекула антитела, имеющая множество последовательностей вариабельного домена иммуноглобулина, каждая из которых связывает один и тот же эпитоп.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой мультиспецифическую молекулу антитела, например, она содержит множество последовательностей вариабельных доменов иммуноглобулинов, где первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания в отношении первого эпитопа и вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на различных антигенах, например, на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления мультиспецифическая молекула антитела содержит третий, четвертый или пятый вариабельный домен иммуноглобулина. В одном варианте осуществления мультиспецифическая молекула антитела представляет собой биспецифическую молекулу антитела, триспецифическую молекулу антитела или тетраспецифическую молекулу антитела.

В одном варианте осуществления мультиспецифическая молекула антитела представляет собой биспецифическую молекулу антитела. Биспецифическая молекула антитела обладает специфичностью в отношении не более чем двух антигенов. Биспецифическая молекула антитела характеризуется первой последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и второй последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на различных антигенах, например, различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела содержит последовательность вариабельного домена легкой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела содержит половинное антитело, обладающее специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и половинное антитело, обладающее специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела содержит половинное антитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и половинное антитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела содержит scFv или его фрагмент, которые обладают специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, и scFv или его фрагмент,

которые обладают специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. В одном варианте осуществления первый эпитоп расположен на PD-L1 и второй эпитоп расположен на TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2.

В одном варианте осуществления молекула антитела включает диантитело, одноцепочечную молекулу, а также антигенсвязывающий фрагмент антитела (например, Fab, F(ab')₂ и Fv). Например, молекула антитела может включать последовательность варибельного домена тяжелой (H) цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как VH), и последовательность варибельного домена легкой (L) цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как VL). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит или состоит из тяжелой цепи или легкой цепи (сокращенно обозначаемая в настоящем описании как половинное антитело). В другом примере молекула антитела включает две последовательности варибельного домена тяжелой (H) цепи и две последовательности варибельного домена легкой (L) цепи, тем самым формируя два антигенсвязывающих центра, как например, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, одноцепочечные антитела (например, scFv), антитела с одним варибельным доменом, диантитела (Dab) (двухвалентные и биспецифические) и химерные (например, гуманизированные) антитела, которые можно получать путем модификации целых антител или антител, синтезированных *de novo* с использованием технологий рекомбинантных ДНК. Эти функциональные фрагменты антител сохраняют способность селективно связываться с их соответствующим антигеном или рецептором. Антитела и фрагменты антител могут происходить из любого класса антител, включая, но не ограничиваясь ими, IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, и из любого подкласса (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) антител. Препарат молекул антител может быть моноклональным или поликлональным. Молекула антитела также может представлять собой антитело человека, гуманизированное антитело, антитело с пересаженными CDR или полученное *in vitro* антитело. Антитело может иметь константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Антитело может иметь легкую цепь, выбранную, например, из каппа или лямбда. Термин "иммуноглобулин" (Ig) используют в настоящем описании взаимозаменяемо с термином "антитело".

Примеры антигенсвязывающих фрагментов молекулы антитела включают:

- (i) Fab-фрагмент, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1;
- (ii) F(ab')₂-фрагмент, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области;
- (iii) Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1;
- (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела,
- (v) фрагмент диантитела (dAb), который состоит из VH-домена;
- (vi) варибельный домен животного семейства верблюжьих или камелизованный варибельный домен;
- (vii) одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883;
- (viii) однодоменное антитело.

Эти фрагменты антител получают с использованием общепринятых способов, известных специалистам в данной области, и фрагменты подвергают скринингу в отношении применимости также, как и интактные антитела.

Термин "антитело" включает интактные молекулы, а также их функциональные фрагменты. Константные области антитела могут быть изменены, например, посредством мутации, для модификации свойств антитела (например, для увеличения или снижения одного или нескольких из: связывание Fc-рецептора, гликозилирование антитела, количество остатков цистеина, эффекторная функция клеток или функция комплемента).

Молекулы антител также могут представлять собой однодоменные антитела. Однодоменные антитела могут включать антитела, определяющие комплементарность области которых являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, но не ограничиваются ими, антитела с тяжелой цепью, антитела, естественным образом лишенные легких цепей, однодоменные антитела, происходящие из общепринятых антител с 4 цепями, модифицированные способами инженерии антитела и однодоменные каркасы, отличные от каркасов, происходящих из антител. Однодоменные антитела могут представлять собой любое однодоменное антитело уровня техники или любое однодоменное антитело, которое появится в будущем. Однодоменные антитела могут происходить из любого вида, включая, но не ограничиваясь ими, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, козу, кролика и жвачные животные. Согласно другому аспекту изобретения, однодоменное антитело представляет собой встречающееся в природе однодоменное антитело, известное как антитело с тяжелой цепью, лишенное легких цепей. Такие однодоменные антитела описаны, например, в WO 9404678. Для ясности, этот варибельный домен, происходящий из антитела с тяжелой цепью, естественным образом лишенный легкой цепи, известен в настоящем описании как VHH или наноантитело, чтобы отличить его от общепринятой VH иммуноглобулинов с тяжелой цепью. Такая молекула VHH может происходить из антител, индуцированных в видах Camelidae, например, в верблюде, ламе, дромедаре, алпаке и гуанако. Другие виды, помимо Camelidae, могут продуцировать антитела с тяжелой цепью, естественным образом лишенные легкой цепи; такие VHH

входят в объем настоящего изобретения.

Области VH и VL могут быть подразделены на области гипервариабельности, называемые "определяющими комплементарность областями" (CDR), расположенные между областями, которые являются более консервативными областями, называемыми "каркасными областями" (FR или FW).

Протяженность каркасной области и CDR была точно определена рядом способов (см. Kabat, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C et al. (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; и определение AbM, используемое программным обеспечением для модулирования антитела AbM от Oxford Molecular. См., главным образом, например, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Термины "определяющая комплементарность область" и "CDR", как используют в рамках изобретения, относятся к последовательностям аминокислот в переменных областях антитела, которые сообщают ему специфичность к антигену и аффинность связывания. Как правило, существует три CDR в каждой переменной области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три CDR в каждой переменной области легкой цепи (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR можно определять с использованием любой из ряда хорошо известных схем, включая схемы, описанные Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации "Kabat"), Al-Lazikani et al. (1997) *JMB* 273,927-948 (схема нумерации "Chothia"). Как используют в рамках изобретения, CDR, определяемые согласно схеме нумерации "Chothia", также иногда называют "гипервариабельными петлями".

Например, согласно Kabat, аминокислотные остатки CDR переменной области тяжелой цепи (VH) нумеруются как 31-35 (HCDR1), 50-66 (HCDR2) и 99-109 (HCDR3); и аминокислотные остатки CDR в переменной области легкой цепи (VL) нумеруются как 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3). Согласно Chothia, аминокислоты CDR в VH нумеруются как 26-32 (HCDR1), 52-57 (HCDR2) и 99-109 (HCDR3); и аминокислотные остатки в VL нумеруются как 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) и 91-96 (LCDR3). При комбинировании определений CDR как по Kabat, так и по Chothia, CDR состоят из аминокислотных остатков 26-35 (HCDR1), 50-66 (HCDR2) и 99-109 (HCDR3) в VH человека и аминокислотных остатков 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3) в VL человека.

Как правило, если нет конкретных указаний, молекулы антител PD-L1 могут включать любую комбинацию одной или нескольких CDR по Kabat и/или гипервариабельных петель по Chothia, например, описанных в табл. 1. В одном варианте осуществления для молекул антител против PD-L1, описанных в табл. 1, используют следующие определения: HCDR1 согласно комбинированным определениям CDR как Kabat, так и Chothia, и HCCDR 2-3 и LCCDR 1-3 согласно определению CDR по Kabat. В соответствии со всеми определениями, каждая VH и VL, как правило, включает три CDR и четыре FR, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Как используют в рамках изобретения, "последовательность переменной области иммуноглобулина" относится к аминокислотной последовательности, которая может формировать структуру переменной области иммуноглобулина. Например, последовательность может включать всю или часть аминокислотной последовательности встречающегося в природе переменной области. Например, последовательность может включать или может не включать одну, две или более N- или C-концевых аминокислот, или может включать другие изменения, которые совместимы с образованием белковой структуры.

Термин "антигенсвязывающий центр" относится к части молекулы антитела, которая содержит детерминанты, которые формируют поверхность контакта, которая связывается с полипептидом PD-L1 или его эпитопом. Что касается белков (или миметиков белков), антигенсвязывающий центр, как правило, включает одну или несколько петель (по меньшей мере из четырех аминокислот или миметиков аминокислот), которые формируют поверхность контакта, которая связывается с полипептидом PD-L1. Как правило, антигенсвязывающий центр молекулы антитела включает по меньшей мере одну или две CDR и/или гипервариабельных петли, или, более конкретно, по меньшей мере три, четыре, пять или шесть CDR и/или гипервариабельных петель.

Термины "моноклональные антитела" или "композиция моноклонального антитела", как используют в рамках изобретения, относятся к препарату молекул антител с единой молекулярной композицией. Композиция моноклональных антител проявляет одну специфичность связывания и аффинность в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело можно получать посредством технологии гибридом или способами, в которых не используется технология гибридом (например, рекомбинантные способы).

"Эффективный белок человека" представляет собой белок, который не индуцирует ответ нейтрализующих антител, например, ответ человека против антител мыши (НАМА). НАМА может быть проблемой в ряде случаев, например, если молекулу антитела вводят многократно, например, при лечении хронического или рецидивирующего заболевания. Ответ НАМА может приводить к тому, что многократное введение антител становится неэффективным вследствие увеличенного выведения антител из сыворотки (см., например, Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)) и также вследствие потенции-

альных аллергических реакций (см., например, LoBuglio et al., *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)).

Молекула антитела может представлять собой поликлональное или моноклональное антитело. В других вариантах осуществления антитело может быть рекомбинантно продуцированным, например, продуцированным способами фагового дисплея или комбинаторными способами.

Способы фагового дисплея и комбинаторные способы получения антител известны в данной области (как описано, например, в Ladner et al., патент США № 5223409; Kang et al., международная публикация № WO 92/18619; Dower et al., международная публикация № WO 91/17271; Winter et al., международная публикация WO 92/20791; Markland et al., международная публикация № WO 92/15679; Breitling et al., международная публикация WO 93/01288; McCafferty et al., международная публикация № WO 92/01047; Garrard et al., международная публикация № WO 92/09690; Ladner et al., международная публикация № WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; и Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982, содержание всех из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки).

В одном варианте осуществления антитело представляет собой полностью человеческое антитело (например, антитело, продуцированное мышью, которая была генетически модифицирована для продукции антител с последовательностями иммуноглобулинов человека), или не являющееся человеческим антитело, например, антитело грызуна (мыши или крысы), козы, примата (например, обезьяна), верблюда. Предпочтительно, не являющееся человеческим антитело представляет собой антитело грызуна (антитело мыши или крысы). Способы получения антител грызунов известны в данной области.

Моноклональные антитела человека можно получать с использованием трансгенных мышей, содержащих гены иммуноглобулинов человека вместо системы мыши. Спленоциты из этих трансгенных мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, используют для получения гибридом, которые секретируют mAb человека со специфической аффинностью в отношении эпитопов из белка человека (см., например, Wood et al., международная заявка WO 91/00906, Kucherlapati et al., публикация PCT WO 91/10741; Lonberg et al., международная заявка WO 92/03918; Kay et al., международная заявка 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al., 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. et al., 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman et al., 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuaillon et al., 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).

Антитело может представлять собой антитело, в котором варибельная область или ее часть, например CDR, продуцированы в организме не человека, например, крысы или мыши. В объем изобретения входят химерные антитела, антитела с пересаженными CDR и гуманизированные антитела. В объем изобретения входят антитела, продуцированные в организме не человека, например, крысы или мыши, а затем модифицированные, например, в варибельной каркасной области или константной области, для снижения антигенности у человека.

Химерные антитела можно продуцировать способами рекомбинантных ДНК. В данной области известно несколько таких способов (см. Robinson et al., международная публикация патента PCT/US86/02269; Akira, et al., патентная заявка Европы 184187; Taniguchi, M., патентная заявка Европы 171496; Morrison et al., патентная заявка Европы 173494; Neuberger et al., международная заявка WO 86/01533; Cabilly et al., патент США № 4816567; Cabilly et al., патентная заявка Европы 125023; Better et al. (1988) *Science* 240:1041-1043; Liu et al. (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu et al., 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al. (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura et al., 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314:446-449; и Shaw et al., 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559).

В гуманизированном антителе или антителе с пересаженными CDR по меньшей мере одна или две, но, как правило, все три реципиентных CDR (тяжелой и/или легкой цепей иммуноглобулинов), заменены донорной CDR. В антителе могут быть заменены по меньшей мере часть не являющейся человеческой CDR, или только некоторые из CDR могут быть заменены не являющимися человеческими CDR. Является необходимой только замена ряда CDR, требуемых для связывания гуманизированного антитела с PD-L1. Предпочтительно донором является антитело грызуна, например, антитело крысы или мыши, и реципиентом является каркасная область человека или консенсусная каркасная область человека. Как правило, иммуноглобулин, предоставляющий CDR, называют "донором" и иммуноглобулин, предоставляющий каркасную область, называют "акцептором". В одном варианте осуществления донорный иммуноглобулин не является человеческим (например, грызуна). Акцепторная каркасная область представляет собой встречающуюся в природе (например, человеческую) каркасную область или консенсусную каркасную область, или последовательность, приблизительно на 85% или более, предпочтительно на 90%, 95%, 99% или более, идентичную им.

Как используют в рамках изобретения, термин "консенсусная последовательность" относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см., например, Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе белков каждое положение в консенсусной последова-

тельности занято аминокислотной, наиболее часто встречающейся в этом положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются с равной частотой, в консенсусную последовательность может быть включена любая из них. "Консенсусная каркасная область" относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

Антитело можно гуманизировать способами, известными в данной области (см., например, Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214, и Queen et al., US 5585089, US 5693761 и US 5693762, содержание всех из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки).

Гуманизированные антитела или антитела с пересаженными CDR можно получать посредством пересадки CDR или замены CDR, где одна, две или все CDR цепи иммуноглобулина могут быть заменены. См., например, патент США 5225539; Jones et al., 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988 Science 239:1534; Beidler et al., 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5225539, содержание каждого из которых прямо включено в настоящее описание в качестве ссылки. В Winter описан способ пересадки CDR, который можно использовать для получения гуманизированных антител по настоящему изобретению (патентная заявка Великобритании GB 2188638A, поданная 26 марта 1987 года; Winter, US 5225539, содержание каждой из которых прямо включено в настоящее описание в качестве ссылки).

Также в объем изобретения входят гуманизированные антитела, в которых конкретные аминокислоты замещены, удалены или вставлены. Критерии выбора аминокислот донора описаны в 5585089, например, в колонках 12-16 US 5585089, например, в колонках 12-16 US 5585089, содержание которого включено в настоящее описание в качестве ссылки. Другие способы гуманизации антител описаны в Padlan et al., EP 519596 A1, опубликованной 23 декабря 1992 г.

Молекула антитела может представлять собой одноцепочечное антитело. Одноцепочечное антитело (scFv) может быть сконструировано способами инженерии (см., например, Colcher, D. et al. (1999) Алл N Y Acad Sci 880:263-80; и Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52). Одноцепочечное антитело может быть димеризованным или мультимеризованным для получения поливалентных антител, обладающих специфичностью в отношении различных эпитопов на одном и том же белке-мишени.

В других вариантах осуществления молекула антитела имеет константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи (например, человека) IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В другом варианте осуществления молекула антитела имеет константную область легкой цепи, выбранную, например, из константных областей легкой цепи каппа и лямбда (например, человека). Константную область можно изменять, например, посредством мутации, для модификации свойств антитела (например, для повышения или снижения одного или нескольких из: связывания Fc-рецептора, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, функции эффекторных клеток и/или функции комплемента). В одном варианте осуществления антитело имеет эффекторную функцию и может фиксировать комплемент. В других вариантах осуществления антитело не привлекает эффекторные клетки или не фиксирует комплемент. В другом варианте осуществления антитело имеет сниженную способность или не имеет способности связывать Fc-рецептор. Например, оно представляет собой изотип или подтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывание с Fc-рецептором, например, оно имеет мутантную или удаленную область связывания Fc-рецептора.

Способы изменения константной области антитела известны в данной области. Антитела с измененной функцией, например, измененной аффинностью в отношении эффекторного лиганда, такого как FcR на клетке, или компонент C1 комплемента, можно получать путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константной части антитела другим остатком (см., например, EP 388151 A1, патент США № 5624821 и патент США № 5648260, содержание всех из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки). Может быть описан сходный тип изменений, который при применении для иммуноглобулина мыши или другого вида снизит или устранил эти функции.

Молекула антитела может быть дериватизирована или связана с другой функциональной молекулой (например, другой пептид или белок). Как используют в рамках изобретения, "дериватизированная" молекула антитела представляет собой молекулу, которая модифицирована. Способы дериватизации включают, но не ограничиваются ими, присоединение флуоресцентной части, радионуклеотида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Таким образом, подразумевается, что молекулы антитела по изобретению включают дериватизированные или иным образом модифицированные формы антител, описанных в настоящем описании, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекула антитела может быть функционально связана (посредством химического связывания, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одной или несколькими другими молекулярными структурами, такими как другое антитело (например, биспецифическое антитело или диантитело), подающийся обнаружению агент, цитотоксический агент, фармацевтическое средство и/или белок или пептид, которые могут опосредовать ассоциацию антитела или части антител с другой молекулой (такой как центральная область стрептавидина или полигистидиновая метка).

Один тип дериватизированной молекулы антитела получают путем сшивания двух или более антител (одного типа или различных типов, например, с получением биспецифических антител). Подходящие

сшиватели включают сшиватели, которые являются гетеробифункциональными, имеющими две отдельных реакционноспособных группы, разделенных соответствующим спейсером (например, малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидный эфир) или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры доступны от Pierce Chemical Company, Rockford, 111.

Подходящие подающиеся обнаружению средства, посредством которых может быть дериватизирована (или мечена) молекула антитела по изобретению, включают флуоресцентные соединения, различные ферменты, простетические группы, люминесцентные материалы, биолуминесцентные материалы, испускающие флуоресценцию атомы металлов, например, европий (Eu) и другие лантаноиды, и радиоактивные материалы (описанные ниже). Иллюстративные флуоресцентные подающиеся обнаружению средства включают флуоресцеин, флуоресцеин изотиоцианат, родамин, 5-диметиламин-1-нафталинсульфонилхлорид, фикоэритрин и т.п.

Антитело также может быть дериватизировано подающимися обнаружению ферментами, такими как щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена, β -галактозидаза, ацетилхолинэстераза, глюкозооксидаза и т.п. Когда антитело дериватизировано подающимся обнаружению ферментом, его выявляют добавлением дополнительных реагентов, которые фермент использует для продукции подающегося обнаружению продукта реакции. Например, когда присутствует подающееся обнаружению средство пероксидаза хрена, добавление пероксида водорода и диаминобензидина приводит к окрашенному продукту реакции, который поддается обнаружению. Молекула антитела также может быть дериватизирована простетической группой (например, стрептавидин/биотин и авидин/биотин). Например, антитело может быть дериватизировано биотином и может быть обнаружено посредством непрямого измерения связывания авидина или стрептавидина. Примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеин изотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид или фикоэритрин; пример люминесцентного материала включает люминол; и примеры биолуминесцентных материалов включают люциферазу, люциферин и экворин.

Меченную молекулу антитела можно использовать, например, в диагностических целях и/или экспериментально в ряде контекстов, в том числе

- (i) для выделения заданного антигена стандартными способами, такими как аффинная хроматография или иммунопреципитация;
- (ii) для обнаружения заданного антигена (например, в клеточном лизате или супернатанте клеток) для оценки величины и профиля экспрессии белка;
- (iii) для мониторинга уровней белка в ткани в качестве части процедуры клинического тестирования, например, для определения эффективности данного режима лечения.

Молекулы антител могут быть конъюгированы с другой молекулярной структурой, как правило, меткой или терапевтическим (например, цитотоксическим или цитостатическим) средством или частью. В диагностических или терапевтических применениях можно использовать радиоактивные изотопы. Радиоактивные изотопы, которые могут быть связаны с антителами против PSMA, включают, но не ограничиваются ими α -, β - или γ -излучатели, или β - и γ -излучатели. Такие радиоактивные изотопы включают, но не ограничиваются ими, йод (^{131}I или ^{125}I), иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодимий, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi), индий (^{111}In), технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), фосфор (^{32}P), родий (^{188}Rh), серу (^{35}S), углерод (^{14}C), тритий (^3H), хром (^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co или ^{58}Co), железо (^{59}Fe), селен (^{75}Se) или галлий (^{67}Ga). Радиоизотопы, пригодные в качестве лекарственных средств, включают иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодимий, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi) и родий (^{188}Rh). Радиоизотопы, пригодные в качестве меток, например, для применения в диагностике, включают йод (^{131}I или ^{125}I), индий (^{111}In), технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), фосфор (^{32}P), углерод (^{14}C) и тритий (^3H), или один или несколько терапевтических изотопов, приведенных выше.

Изобретение относится к радиоактивно меченым молекулам антител и к способам их мечения. В одном варианте осуществления раскрывается способ мечения молекулы антитела. Способ включает приведение в контакт молекулы антитела с хелатирующим агентом, тем самым получая конъюгированное антитело. Конъюгированное антитело подвергают радиоактивному мечению радиоизотопом, например, ^{111}In индием, ^{90}Y иттрием и ^{177}Lu лютецием, тем самым получая меченную молекулу антитела.

Как рассмотрено выше, молекула антитела может быть конъюгирована с лекарственным средством. Терапевтически активные радиоизотопы уже упоминались. Примеры других лекарственных средств включают таксол, цитохалазин В, грамицидин D, бромид этидия, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидрокси антрацин дион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, татракаин, лидокаин, пропранолол, пурамицин, майтанзиноиды, например майтанзинол (см. патент США № 5208020), CC-1065 (см. патент США № 5475092, 5585499, 5846545) и их аналоги или гомологи. Лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацил декарбазин), алкилирующие средства (например, мехлорэтамин, тиотепа, хлорамбуцил, CC-1065, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфид, дибромманнит, стрептозотозин, митомицин C и цис-дихлордиаминплатина (II)

((DDP) цисплатин), антрациклины (например, даунорубин (прежде дауномицин) и доксорубин), антибиотики (например, дактиномицин (прежде актиномицин), блеомицин, митрамицин и антрамицин (АМС)) и антимитотические средства (например, винкристин, винбластин, таксол и майтанзиноиды).

В одном аспекте изобретение относится к способу предоставления связывающей мишень молекулы, которая специфически связывается с рецептором PD-L1. Например, связывающая мишень молекула представляет собой молекулу антитела. Способ включает: предоставление белка-мишени, который содержит по меньшей мере часть не являющегося человеческим белка, причем часть является гомологичной (по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% идентична) соответствующему белку-мишени человека, но отличается по меньшей мере на одну аминокислоту (например, по меньшей мере на одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или девять аминокислот); получение молекулы антитела, которая специфически связывается с антигеном; и оценку эффективности связывающего соединения в отношении модулирования активности белка-мишени. Кроме того, способ может включать введение связывающегося соединения (например, молекулы антитела) или производного (например, гуманизированной молекулы антитела) человеку.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела представляет собой мультиспецифическую (например, биспецифическую или триспецифическую) молекулу антитела. Протоколы получения биспецифических или гетеродимерных молекул антител известны в данной области; включая, но не ограничиваясь ими, например, подход "выступ в полости", описанный, например, в US 5731168; образование пар Fc посредством электростатического направленного взаимодействия, как описано, например, в WO 09/089004, WO 06/106905 и WO 2010/129304; образование гетеродимеров сконструированных доменов с обменом цепями (SEED), как описано, например, в WO 07/110205; обмен Fab-плечами, как описано, например, в WO 08/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867; двойной конъюгат антитела, например, посредством сшивания с получением биспецифической структуры с использованием гетеробифункционального реагента, имеющего амин-реактивную группу и сульфгидрил-реактивную группу, как описано, например, в US 4433059; биспецифические детерминанты антител, полученные посредством рекомбинации половинных антител (пары тяжелая-легкая цепь или Fab) из различных антител посредством цикла восстановления и окисления дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями, как описано, например, в US 4444878; трифункциональные антитела, например, три Fab'-фрагмента, сшитые через сульфгидрильные реакционноспособные группы, как описано, например, в US5273743; биосинтетические связывающие белки, например, пару scFv, сшитых через C-концевые хвостовые части, предпочтительно через дисульфид- или амин-реактивное химическое сшивание, как описано, например, в US5534254; бифункциональные антитела, например, Fab-фрагменты с различной специфичностью связывания, димеризованные через лейциновые молнии (например, c-fos и c-jun), которые имеют замененный константный домен, как описано, например, в US5582996; биспецифические и олигоспецифические моно- и олиговалентные рецепторы, например, области VH-CH1 двух антител (двух Fab-фрагментов), связанные через полипептидный спейсер между областью CH1 одного антитела и областью VH другого антитела, как правило, со связанными с ними легкими цепями, как описано, например, в US5591828; биспецифические конъюгаты ДНК-антитело, например, сшивание антител или Fab-фрагментов через двухцепочечный фрагмент ДНК, как описано, например, в US5635602; биспецифические слитые белки, например, экспрессирующая конструкция, содержащая две scFv с гидрофильным спиралевидным пептидным линкером между ними и полной константной областью, как описано, например, в US5637481; мультивалентные или мультиспецифические связывающие белки, например, димер полипептидов, имеющих первый домен со связывающей областью вариабельной области тяжелой цепи Ig и второй домен со связывающей областью вариабельной области легкой цепи Ig, обычно называемый диантителами (также предусматриваются структуры более высокого порядка, создающие биспецифические, триспецифические или тетраспецифические молекулы, как описано, например, в US5837242; конструкции мини-антител со сшитыми цепями VL и VH, дополнительно связанными через пептидные спейсеры с шарнирной областью и областью CH3 антитела, которые могут димеризоваться с образованием биспецифических/поливалентных молекул, как описано, например, в US5837821; VH- и VL-домены, связанные коротким пептидным линкером (например, 5 или 10 аминокислот) или совсем без линкера в любой ориентации, которые могут образовывать димеры с образованием биспецифических диантител; тримеры и тетрамеры, как описано, например, в US5844094; нить VH-доменов (или VL-доменов в представителях семейств), связанных пептидными связями с поддающимися сшиванию группами на C-конце, далее связанных с VL-доменами с образованием серии FV (или scFv), как описано, например, в US5864019; и одноцепочечные связывающие полипептиды как с VH-, так и с VL-доменом, связанными через пептидный линкер, которые комбинируют в поливалентные структуры через нековалентное или химическое сшивание с образованием, например, гомобивалентных, гетеробивалентных, тривалентных и тетравалентных структур с использованием формата как scFV, так и диантител, как описано, например, в US5869620. Дополнительные иллюстративные мультиспецифические и биспецифические молекулы и способы их получения представлены, например, в

US5910573, US5932448,
 US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353,
 US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896,
 US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056,
 US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1,
 US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1,
 US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1,
 US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1,
 US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1,
 US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1,
 US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1,
 US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1,
 US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1,
 US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1,
 US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1,
 US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2,
 WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2,
 WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1,
 WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1,
 WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1.

Содержание приведенных выше заявок включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 (например, моноспецифическая, биспецифическая или мультиспецифическая молекула антитела) ковалентно связана, например слита, с другим партнером, например, белком, например, одним, двумя или более цитокинами, например, в качестве слитой молекулы, например, слитого белка. В других вариантах осуществления слитая молекула содержит один или несколько белков, например, один, два или более цитокинов. В одном варианте осуществления цитокин представляет собой интерлейкин (IL), выбранный из одного, двух, трех или более из IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 или IL-21. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела имеет первую специфичность связывания с первой мишенью (например, с PD-L1), вторую специфичность связывания со второй мишенью (например, LAG-3 или TIM-3) и необязательно связана с доменом интерлейкина (например, IL-12), например, полноразмерным IL-12 или его частью.

"Слитый белок" и "слитый полипептид" относятся к полипептиду, имеющему по меньшей мере две части, ковалентно связанных вместе, где каждая из частей представляет собой полипептид, имеющий отличающееся свойство. Свойство может представлять собой биологическое свойство, такое как активность *in vitro* или *in vivo*. Свойство также может представлять собой простое химическое или физическое свойство, такое как связывание с молекулой-мишенью, катализ реакции и т.д. Две части могут быть связаны прямо одной пептидной связью или через пептидный линкер, однако находятся в одной рамке считывания друг с другом.

Настоящее изобретение относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей описанную выше молекулу антитела, ее векторам и клеткам-хозяевам. Молекула нуклеиновой кислоты включает, но не ограничивается ими, РНК, геномную ДНК и кДНК.

Иллюстративные молекулы антител против PD-L1.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 195; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3; и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 9, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 10 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 11.

В других вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 195; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3; и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 12, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 14.

В вариантах осуществления вышеупомянутых молекул антител VHCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления VHCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

кислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В других вариантах осуществления VHCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195.

В вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител имеют вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область (FW), содержащую любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 или 154, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную им, или имеющую не более двух аминокислотных замен, инсерций или делеций по сравнению с любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 или 154.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител имеют вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область, содержащую любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 или 154.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител имеют вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере две, три или четыре каркасных области, содержащих любые из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152 или 154.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат аминокислотную последовательность VHFW1 SEQ ID NO: 124, 126, 128 или 130, аминокислотную последовательность VHFW2 SEQ ID NO: 132, 134, 136, 138, 140 или 142, и аминокислотную последовательность VHFW3 SEQ ID NO: 144, 146, 148, 150 или 152, и, необязательно, дополнительно содержат аминокислотную последовательность VHFW4 SEQ ID NO: 154.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител имеют вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область, содержащую любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 или 186, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную им, или имеющую не более двух аминокислотных замен, инсерций или делеций по сравнению с любой из аминокислотных последовательностей 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 или 186.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител имеют вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область, содержащую любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 или 186.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител имеют вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере две, три или четыре каркасных области, содержащих любую из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184 или 186.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат аминокислотную последовательность VLFW1 SEQ ID NO: 156, 158, 160, 162, 164 или 166, аминокислотную последовательность VLFW2 SEQ ID NO: 168 или 170 и аминокислотную последовательность VLFW3 SEQ ID NO: 172, 174, 176, 178, 180, 182 или 184, и, необязательно, дополнительно содержат аминокислотную последовательность VLFW4 SEQ ID NO: 186.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые антитела содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 или 78.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 или 78.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную любой из SEQ ID NO: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 или 86.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 или 86.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые антитела содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител выбраны из Fab, F(ab')₂, Fv или одноцепочечного Fv-фрагмента (scFv).

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи, выбранную из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область легкой цепи, выбранную из константных областей легкой цепи каппа или ламбда.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG4 человека с мутацией в положении 228 SEQ ID NO: 188 или 190 и константную область легкой цепи каппа.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG4 человека с мутацией серина на пролин в положении 228 SEQ ID NO: 188 или 190 и константную область легкой цепи каппа.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией аспарагина на аланин в положении 297 SEQ ID NO: 192 и константную область легкой цепи каппа.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией аспартата на аланин в положении 265, и мутацией пролина на аланин в положении 329 SEQ ID NO: 193 и константную область легкой цепи каппа.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией лейцина на аланин в положении 234 и мутацией лейцина на аланин в положении 235 SEQ ID NO: 194 и константную область легкой цепи каппа.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител способны связываться с PD-L1 человека с константой диссоциации (K_D) менее чем приблизительно 0,2 нМ.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются с PD-L1 человека с K_D менее чем приблизительно 2,5, 2, 1,5, 1, 0,5, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 или 0,02 нМ, например приблизительно от 0,2 до 0,1 нМ, например приблизительно от 0,166 до 0,176 нМ, например приблизительно 0,171 нМ или, например, приблизительно от 0,1 до 1,5 нМ, например приблизительно от 0,25 до 0,46 нМ, например приблизительно 0,137, 0,931 или 2,14 нМ, например, при измерении способом Biacore.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются с PD-L1 яванского макака с K_D менее чем приблизительно 1, 0,8, 0,6, 0,4, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 или 0,02 нМ, например приблизительно от 0,1 до 1 нМ, например приблизительно от 0,2 до 0,8 нМ, например приблизительно от 0,13 до 0,11 нМ, например приблизительно 0,124, 0,369, 0,431, 0,735 нМ, например, при измерении способом Biacore.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются с PD-L1 мыши с K_D менее чем приблизительно 100, 60, 10, 1, 0,5, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 или 0,02 нМ, например приблизительно от 0,13 до 0,11 нМ, например приблизительно 0,124, 0,04, 0,075 или 77,4 нМ, например, при измерении способом Biacore.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются с PD-L1 крысы с K_D менее чем приблизительно 15, 10, 5, 1, 0,5, 0,2, 0,15, 0,1, 0,05 или 0,02 нМ, например приблизительно от 0,1 до 3,5 нМ, например приблизительно от 0,13 до 0,11 нМ, например приблизительно 0,124, 0,04, 0,075, 0,431, 1,36, 6,14 или 77,4 нМ, например, при измерении способом Biacore. В определенных вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются как с PD-L1 человека, так и с PD-L1 яванского макака, со сходной K_D , например, в нМ-диапазоне, например, при измерении способом Biacore.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются с клетками 300.19, которые экспрессируют PD-L1 человека (например, клетки 300.19, трансфицированные PD-L1 человека) с K_D менее чем приблизительно 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025 или 0,01 нМ, например приблизительно 0,285 нМ, например, при измерении с помощью FACS-анализа.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связываются с клетками, которые экспрессируют PD-L1 яванского макака (например, клетки, трансфицированные PD-L1 яванского макака) с K_D менее чем приблизительно 1, 0,75, 0,5, 0,25 или 0,01 нМ, например приблизительно 0,129 нМ, например, при измерении с помощью FACS-анализа.

В определенных вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител не являются перекрестно реагирующими с PD-L1 мыши или крысы. В других вариантах осуществления вышеупомянутые антитела являются перекрестно реагирующими с PD-L1 макака резус. Например, перекрестную реактивность можно измерять способом Biacore или с помощью анализа связывания с использованием клеток, которые экспрессируют PD-L1 (например, клетки 300.19, экспрессирующие PD-L1 человека). В других

вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связывают внеклеточный Ig-подобный домен PD-L1.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител способны снижать связывание PD-1 или B7-1 с PD-L1 или клеткой, которая экспрессирует PD-L1. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител снижают (например, блокируют) связывание PD-L1 с клеткой, которая экспрессирует PD-L1 (например, клетки 300.19, экспрессирующие PD-L1 человека) с IC_{50} менее чем приблизительно 1,5, 1, 0,8, 0,6, 0,4, 0,2 или 0,1 нМ, например от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,1 нМ, например приблизительно 0,15 нМ или менее, например, приблизительно 0,145 нМ. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые антитела снижают (например, блокируют) связывание B7-1 с клеткой, которая экспрессирует PD-L1 (например, клетки 300.19, экспрессирующие PD-L1 человека) с IC_{50} менее чем приблизительно 2, 1,5, 1, 0,5 или 0,2 нМ, например от приблизительно 0,5 до приблизительно 0,01 нМ или приблизительно 0,2 нМ или менее, например приблизительно 0,1 нМ.

В других вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител способны усиливать ответ антигенспецифических Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител повышают экспрессию IL-2 из клеток, активированных стафилококковым энтеротоксином В (SEB) (например, в концентрации 25 мкг/мл) по меньшей мере приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 раз, например, приблизительно в 2-3 раза, например, приблизительно в 2-2,6 раза, например, приблизительно в 2,39 раза, или, например, приблизительно от 2,4 до 6,4 раза, по сравнению с экспрессией IL-2, когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, при измерении в анализе активации Т-клеток SEB, например, с использованием моноклеарных клеток периферической крови (PMBC) или анализа с цельной кровью человека *ex vivo*.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител повышают экспрессию IFN- γ из Т-клеток, активированных SEB (например, в концентрации 3 пг/мл) по меньшей мере приблизительно в 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 раз, например, приблизительно в 0,5-4,5 раза, например, приблизительно в 2,72 раза, или, например, приблизительно в 4-7 раз по сравнению с экспрессией IFN- γ , когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, при измерении в анализе активности IFN- γ .

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связывают PD-L1 с K_d медленнее чем 5×10^{-4} , 1×10^{-4} , 5×10^{-5} или 1×10^{-5} с⁻¹, например, приблизительно $6,33 \times 10^{-5}$ с⁻¹, например, при измерении способом Biacore. В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые молекулы антител связывают с PD-L1 с K_a быстрее чем 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 или 5×10^5 М⁻¹с⁻¹, например, приблизительно $3,07 \times 10^4$ М⁻¹с⁻¹, например, при измерении способом Biacore.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 представляет собой моноспецифическую молекулу антитела или биспецифическую молекулу антитела. В вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 имеет первую специфичность связывания с PD-L1 и вторую специфичность связывания с TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), PD-1 или PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела, например, половинное антитело или антигенсвязывающий фрагмент половинного антитела.

В другом аспекте изобретение относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей любую из вышеупомянутых молекул антител, к ее векторам и клеткам-хозяевам.

Предусматривается выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи или вариабельную область легкой цепи, или обе из них, из любой из вышеупомянутых молекул антител.

В одном варианте осуществления предусматривается выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая CDR 1-3 тяжелой цепи, где указанная нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 104-108, 113-117 или 205-208.

В другом варианте осуществления предусматривается выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая CDR 1-3 легкой цепи, где указанная нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 109-112, 118-123, 209-214 и 245-246.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность по меньшей мере на 85% идентична любой из SEQ ID NO: 19, 31, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 79, 90, 95, 100, 196 или 201.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 19, 31, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 79, 90, 95, 100, 196 или 201.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность по меньшей мере на 85% идентична любой из SEQ ID NO: 21, 33, 41, 49, 53, 57, 65, 73, 81, 92,

97, 101, 198 или 202.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 21, 33, 41, 49, 53, 57, 65, 73, 81, 92, 97, 101, 198 или 202.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую переменный домен легкой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность по меньшей мере на 85% идентична любой из SEQ ID NO: 23, 27, 35, 43, 59, 67, 75, 83, 87, 93, 98, 102, 199 или 203.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую переменный домен легкой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 23, 27, 35, 43, 59, 67, 75, 83, 87, 93, 98, 102, 199 или 203.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность по меньшей мере на 85% идентична любой из SEQ ID NO: 25, 29, 37, 45, 61, 69, 77, 85, 89, 94, 99, 103, 200 или 204.

В других вариантах осуществления вышеупомянутая нуклеиновая кислота, кроме того, содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 25, 29, 37, 45, 61, 69, 77, 85, 89, 94, 99, 103, 200 или 204.

В определенных вариантах осуществления предусматриваются один или несколько экспрессирующих векторов и клеток-хозяев, содержащих вышеупомянутые нуклеиновые кислоты.

Также предусматривается способ получения молекулы антитела или ее фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина, как описано в настоящем описании, в условиях, подходящих для экспрессии генов.

Фармацевтические композиции и наборы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композициям, например, фармацевтически приемлемым композициям, которые включают молекулу антитела, описанную в настоящем описании, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Как используют в рамках изобретения, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, обеспечивающие изотоничность и замедляющие всасывание средства, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может быть пригодным для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, внутриспинального или эпидермального введения (например, посредством инъекции или инфузии).

Композиции по настоящему изобретению могут иметь различные формы. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые дозированные формы, такие как жидкие растворы (например, инъекционные и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма зависит от предполагаемого пути введения и терапевтического применения. Типичные предпочтительные композиции имеют форму инъекционных или инфузионных растворов. Предпочтительным путем введения является парентеральное (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутримышечное) введение. В предпочтительном варианте осуществления антитело вводят посредством внутривенной инфузии или инъекции. В другом предпочтительном варианте осуществления антитело вводят посредством внутримышечной или подкожной инъекции.

Выражения "парентеральное введение" и "введенный парентерально", как используют в рамках изобретения, означают пути введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, но не ограничиваются ими, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутримышечную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную и внутригрудную инъекцию и инфузию.

Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть изготовлена в качестве раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации антитела. Стерильные инъекционные растворы можно получать путем включения активного соединения (т.е. антитела или части антитела) в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают включением активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше ингредиентов. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительными способами изготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые обеспечивают порошок активного ингредиента с любым дополнительным требуемым ингредиентом из ранее стерилизованного фильтратом его раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, с использованием материалов покрытий, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, и с использованием поверхностно-

активных веществ. Пролонгированного всасывания инъекционной композиции можно достигать путем включения в композицию средства, которое замедляет всасывание, например, моностеаратов и желатина.

Молекулы антител можно вводить различными способами, известными в данной области, хотя для многих терапевтических применений предпочтительным путем/способом введения является внутривенная инъекция или инфузия. Например, молекулы антител можно вводить посредством внутривенной инфузии при скорости более 20 мг/мин, например, 20-40 мг/мин, и, как правило, больше или равно 40 мг/мин для достижения дозы приблизительно от 35 до 440 мг/м², как правило, приблизительно от 70 до 310 мг/м², и более часто приблизительно от 110 до 130 мг/м². Например, молекулы антител можно вводить посредством внутривенной инфузии со скоростью менее 10 мг/мин; как правило, меньше или равно 5 мг/мин для достижения дозы приблизительно от 1 до 100 мг/м², как правило, приблизительно от 5 до 50 мг/м², приблизительно от 7 до 25 мг/м² и более часто приблизительно 10 мг/м². Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения будет варьироваться в зависимости от желаемых результатов. В определенных вариантах осуществления активное соединение можно составлять с носителем, который защищает соединение от быстрого высвобождения, таким как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластины и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биодegradуемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Множество способов получения таких составов запатентовано или общеизвестно специалистам в данной области. См., например, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усвояемым пищевым носителем. Соединение (и другие ингредиенты, если желательно) также может быть заключено в твердую или мягкую желатиновую капсулу, спрессовано в таблетки или включено непосредственно в рацион индивидуума. Для перорального терапевтического введения соединение может быть включено с эксципиентами и использовано в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, лепешек, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и т.п. Для введения соединения по изобретению путем, отличным от парентерального введения, может быть необходимым покрытие соединения или совместное введение соединения с материалом для предупреждения его инактивации. Терапевтические композиции также можно вводить с использованием медицинских устройств, известных в данной области.

Режимы дозирования корректируют для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных доз в течение времени или дозу можно пропорционально снижать или повышать, если это необходимо для терапевтического случая. Особенно преимущественным является составление парентеральных композиций в единичной дозированной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Единичная дозированная форма, как используют в рамках настоящего изобретения, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных дозирования для индивидуумов, подлежащих лечению; причем каждая единица содержит заданное количество активного соединения, вычисленное для достижения требуемого терапевтического эффекта, вместе с требуемым фармацевтическим носителем. Характеристики единичных дозированных форм по настоящему изобретению определяются и прямо зависят от (а) уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, подлежащего достижению, и (b) ограничений, свойственных данной области, в отношении составления активного соединения для лечения чувствительности индивидуумов.

Иллюстративный неограничивающий диапазон для терапевтически или профилактически эффективного количества молекулы антитела составляет 0,1-30 мг/кг, более предпочтительно 1-25 мг/кг. Дозировки и терапевтические режимы молекулы антитела против PD-L1 могут быть определены квалифицированным специалистом. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят посредством инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе приблизительно от 1 до 40 мг/кг, например, от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг, от 1 до 10 мг/кг, от 5 до 15 мг/кг, от 10 до 20 мг/кг, от 15 до 25 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг. Схема дозирования может варьироваться, например, от одного раза в неделю до одного раза в 2, 3 или 4 недели. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе приблизительно от 10 до 20 мг/кг раз в две недели. Молекулу антитела можно вводить посредством внутривенной инфузии со скоростью более 20 мг/мин, например, 20-40 мг/мин, и, как правило, больше или равно 40 мг/мин для достижения дозы приблизительно от 35 до 440 мг/м², как правило, приблизительно от 70 до 310 мг/м², и более часто приблизительно от 110 до 130 мг/м². В вариантах осуществления скорость инфузии приблизительно от 110 до 130 мг/м² обеспечивает уровень приблизительно 3 мг/кг. В других вариантах осуществления молекулу антитела можно вводить посредством внутривенной инфузии со скоростью менее 10 мг/мин, например, меньше или равно 5 мг/мин, для достижения дозы приблизительно от 1 до 100 мг/м², например, приблизительно от 5 до 50 мг/м², приблизительно от 7 до 25 мг/м² или приблизительно 10 мг/м². В некоторых вариантах осуществления антитело инфузуют на протяжении периода приблизительно 30 мин. Молекулу антитела можно вводить посредством

внутривенной инфузии со скоростью менее 10 мг/мин, предпочтительно, меньше или равно 5 мг/мин, для достижения дозы приблизительно от 1 до 100 мг/м², предпочтительно приблизительно от 5 до 50 мг/м², приблизительно от 7 до 25 мг/м², или более предпочтительно приблизительно 10 мг/м². Следует отметить, что величины дозировок могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего смягчению. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы дозирования следует корректировать с течением времени в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным мнением лица, осуществляющего введение или контролирующего введение композиций, и что диапазоны дозировок, описанные в настоящем описании, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленной композиции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают "терапевтически эффективное количество" или "профилактически эффективное количество" антитела или части антитела по изобретению. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени, для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество модифицированного антитела или фрагмента антитела может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание, возраст, пол и масса тела индивидуума, и способность антитела или части антитела индуцировать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество также представляет собой количество, в котором любые токсические или вредоносные эффекты модифицированного антитела или фрагмента антитела перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами. "Терапевтически эффективная дозировка" предпочтительно ингибирует поддающийся измерению параметр по меньшей мере приблизительно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 40%, еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 60%, и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 80% относительно не подвергнутых лечению индивидуумов. Способность соединения ингибировать поддающийся измерению параметр, например, злокачественную опухоль, можно оценивать в модельной системе на животных, прогнозирующей эффективность при опухолях у человека. Альтернативно это свойство композиции можно оценивать путем исследования способности соединения к ингибированию, такому как ингибирование *in vitro*, с использованием анализов, известных квалифицированному специалисту.

"Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени, для достижения желаемого профилактического результата. Как правило, поскольку профилактическую дозу используют у индивидуумов до или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество является меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

Также в объем настоящего изобретения входит набор, содержащий молекулу антитела, описанную в настоящем описании. Набор может включать один или несколько элементов, включающих: инструкции по применению; другие реагенты, например, метку, лекарственное средство или средство, пригодное для хелатирования или связывания иным образом антитела с меткой, или лекарственным средством, или радиопротекторной композицией; устройства или другие материалы для подготовки антитела для введения; фармацевтически приемлемые носители; и устройства или другие материалы для введения индивидууму.

Применение молекул антител против PD-L1.

Молекулы антител против PD-L1, описанные в настоящем описании применимы для диагностики *in vitro* и *in vivo*, а также для терапии и профилактики. Например, эти молекулы можно вводить в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo*, или индивидууму, например, человеку, для лечения, предупреждения и/или диагностики различных нарушений, таких как злокачественные опухоли и инфекционные нарушения.

Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к способу модификации иммунного ответа у индивидуума, включающему введение индивидууму молекулы антитела, описанной в настоящем описании, чтобы происходила модификация иммунного ответа у индивидуума. В одном варианте осуществления иммунный ответ усиливается, стимулируется или активируется. В одном варианте осуществления молекулы антител усиливают иммунный ответ у индивидуума посредством блокады PD-L1.

Как используют в рамках изобретения, термин "индивидуум" включает человека и не являющихся человеком животных. В одном варианте осуществления индивидуум представляет собой человека, например, пациента-человека, имеющего нарушение или состояние, характеризующееся аномальным функционированием PD-L1. Термин "не являющиеся человеком животные" включает млекопитающих и немлекопитающих, таких как не являющиеся человеком приматы. В одном варианте осуществления индивидуумом является человек. В одном варианте осуществления индивидуумом является пациент-человек, нуждающийся в усилении иммунного ответа. В одном варианте осуществления индивидуум имеет иммунодефицит, например, индивидуум подвергается или подвергался химиотерапевтической или лучевой терапии. Альтернативно или в комбинации, индивидуум имеет иммунодефицит или имеет риск наличия иммунодефицита в результате инфекции. Способы и композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения пациентов-людей, имеющих нарушение, которое можно лечить путем усиления опосредуемого Т-клетками иммунного ответа. Например, способы и композиции,

описанные в настоящем описании, могут усиливать ряд иммунных видов активности. В одном варианте осуществления индивидуум имеет увеличенное количество или активность инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов (TIL). В другом варианте осуществления индивидуум имеет увеличенную экспрессию или активность интерферона-гамма (IFN- γ). В другом варианте осуществления индивидуум имеет сниженную экспрессию или активность PD-L1.

Терапевтические применения.

Блокада PD-L1 посредством антител может усилить иммунный ответ на злокачественные клетки у пациента. PD-L1, как правило, не экспрессируется в нормальных клетках человека, но распространен в различных злокачественных опухолях человека (Dong et al. (2002) Nat Med 8:787-9). Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к снижению уровня инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, снижению опосредуемой Т-клеточным рецептором пролиферации и иммунному ускользанию злокачественных клеток (Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14); Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). Иммунная супрессия может быть обращена вспять путем ингибирования локального взаимодействия PD-L1 с PD-1, и этот эффект является аддитивным, когда также блокируется взаимодействие PD-L2 с PD-1 (Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66). Антитело против PD-L1 можно использовать отдельно для ингибирования роста злокачественных опухолей. Альтернативно антитело против PD-L1 можно использовать совместно с другими иммуногенными средствами, стандартными способами лечения злокачественной опухоли или другими антителами, как описано в настоящем описании. Таким образом, ингибирование PD-L1 может усиливать иммунный ответ.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к лечению индивидуума *in vivo* с использованием молекулы антитела против PD-L1, так чтобы происходило ингибирование или снижение роста злокачественных опухолей. Антитело против PD-L1 можно использовать отдельно для ингибирования роста злокачественных опухолей. Альтернативно антитело против PD-L1 можно использовать в комбинации с одним или несколькими из: стандартного способа лечения злокачественной опухоли (например, для злокачественных или инфекционных нарушений), другого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, иммуномодулятора (например, активатор костимулирующей молекулы или ингибитор ингибиторной молекулы); вакцины, например, терапевтической вакцины против злокачественной опухоли; или других форм клеточной иммунотерапии, как описано ниже.

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума, включающему введение индивидууму терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании.

В одном варианте осуществления способы пригодны для лечения злокачественной опухоли *in vivo*. Для достижения антигенспецифического усиления иммунитета молекулу антитела против PD-L1 можно вводить вместе с представляющим интерес антигеном. Когда антитела к PD-L1 вводят в комбинации с одним или несколькими средствами, комбинацию можно вводить в любом порядке или одновременно.

Типы злокачественной опухоли; диагностические способы

В другом аспекте предусматривается способ лечения у индивидуума, например, снижения или смягчения, гиперпролиферативного состояния или нарушения (например, злокачественной опухоли), например, солидной опухоли, опухоли мягких тканей или метастатического очага, у индивидуума. Способ включает введение индивидууму одной или нескольких молекул антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другими средствами или терапевтическими частями.

Как используют в рамках изобретения, термин "злокачественная опухоль" подразумевает включение всех типов злокачественного роста или онкогенных процессов, метастатических тканей или злокачественно трансформированных клеток, тканей или органов безотносительно гистопатологического типа или степени инвазивности. Примеры злокачественных нарушений включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли, гематологические злокачественные опухоли, опухоли мягких тканей и метастатические очаги.

Примеры солидных опухолей включают злокачественные опухоли, например, саркомы и карциномы (включая аденокарциномы и плоскоклеточный рак) различных систем органов, такие как опухоли, поражающие печень, легкое, молочную железу, лимфоидные органы, желудочно-кишечный тракт (например, толстый кишечник), мочеполовые пути (например, почки, клетки уротелия), предстательную железу и глотку. Аденокарциномы включают злокачественные опухоли, такие как большинство типов рака толстого кишечника, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак печени, немелкоклеточная карцинома легкого, злокачественная опухоль тонкого кишечника и злокачественная опухоль пищевода. Плоскоклеточный рак включает злокачественные опухоли, например, в легком, пищеводе, коже, области головы и шеи, полости рта, анальном канале и шейке матки. В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому, например, меланому распространенной стадии. Метастатические очаги повреждения вышеупомянутых злокачественных опухолей также можно лечить или предупреждать с использованием способов и композиций по настоящему изобретению.

Иллюстративные злокачественные опухоли, рост которых может ингибироваться с использованием молекул антител, описанных в настоящем описании, включают злокачественные опухоли, обычно отве-

чающие на иммунотерапию. Неограничивающие примеры предпочтительных злокачественных опухолей для лечения включают лимфому (например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома), рак молочной железы (например, метастазирующий рак молочной железы), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например, немелкоклеточный рак легкого стадии IV или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному NSCLC или плоскоклеточную карциному NSCLC), миелому (например, множественную миелому), лейкоз (например, хронический миелогенный лейкоз), рак кожи (например, меланому (например, меланому стадии III или IV) или карциному из клеток Меркеля), рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC)), миелодиспластический синдром, рак мочевого пузыря (например, карциному переходных клеток), рак почки (например, почечно-клеточный рак, например, светлоклеточный почечноклеточный рак, например, распространенный или метастазирующий светлоклеточный почечноклеточный рак) и рак толстого кишечника. Кроме того, с использованием молекул антител, описанных в настоящем описании, можно лечить рефрактерные или рецидивирующие злокачественные опухоли.

Примеры других злокачественных опухолей, которые можно лечить, включают рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак тела матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак анального канала, рак желудка и пищевода, рак желудка, рак яичка, рак тела матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному вагины, карциному вульвы, рак из клеток Меркеля, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронический или острый лейкоз, в том числе острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, множественную миелому, миелодиспластические синдромы, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, индуцируемые факторами внешней среды злокачественные опухоли, включая злокачественные опухоли, индуцируемые асбестом (например, мезотелиома), и комбинации указанных злокачественных опухолей.

С использованием молекул антител, описанных в настоящем описании можно осуществлять лечение метастазирующих опухолей, например, метастазирующих опухолей, которые экспрессируют PD-L1 (Iwai et al. (2005) *Int. Immunol.* 17:133-144). В одном варианте осуществления злокачественная опухоль экспрессирует повышенный уровень PD-L1, IFN γ и/или CD8.

Передача сигнала PD-L1 может обеспечивать повышенную экспрессию Vim в CD8⁺ Т-клетках. Лечение злокачественных опухолей, например, распространенных меланом, у пациентов, у которых экспрессируется высокий уровень Vim (например, повышенные уровни Vim в PD-1⁺CD8⁺ Т-клетках по сравнению с PD-1⁻CD8⁺ Т-клетками) можно осуществлять с использованием молекул антител, описанных в настоящем описании.

Модели на животных, которые можно использовать для исследования эффективности антитела против PD-L1 в монотерапии или комбинированной терапии злокачественной опухоли, включают, например, модель карциномы толстого кишечника CT26 (Sakuishi et al. (2010) *J Exp Med.* 207(10): 2187-2194) и модель шеломы 5T33 (Manning et al. (1992) *Br J Cancer.* 66(6): 1088-1093).

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль экспрессирует повышенный уровень PD-L1, IFN γ и/или CD8.

Без связи с теорией, в некоторых вариантах осуществления пациент более вероятно будет отвечать на лечение иммуномодулятором (необязательно в комбинации с одним или несколькими средствами, как описано в настоящем описании), если пациент имеет злокачественную опухоль, которая на высоком уровне экспрессирует PD-L1, и/или если злокачественная опухоль инфильтрирована противоопухолевыми иммунными клетками, например TIL. Противоопухолевые иммунные клетки могут быть положительными по CD8, PD-L1 и/или IFN- γ ; таким образом, уровни CD8, PD-L1 и/или IFN- γ могут служить в качестве показателя уровней TIL в микроокружении. В определенных вариантах осуществления микроокружение злокачественной опухоли называют тройным положительным по PD-L1/CD8/IFN- γ .

Таким образом, в некоторых аспектах настоящая заявка относится к способам определения того, является ли образец опухоли положительным по одному или нескольким из PD-L1, CD8 и IFN- γ , и, если образец опухоли является положительным по одному или нескольким, например, двум или всем трем, из маркеров, тогда введение пациенту терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-1, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами или средствами против злокачественной опухоли.

При следующих показаниях большая доля пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ : рак легкого (плоскоклеточный); рак легкого (аденокарцинома); рак головы и шеи; рак же-

лудка; NSCLC; HNSCC; рак желудка (например, MSIhi и/или EBV⁺); CRC (например, MSIhi); рак носоглотки (NPC); рак шейки матки (например, плоскоклеточный); рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы; меланома; рак молочной железы TN; и DLBCL (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома). При раке молочной железы в общем и при раке толстого кишечника в общем умеренная часть пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . При следующих показаниях небольшая часть пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ : ER⁺ рак молочной железы и рак поджелудочной железы. Эти данные рассмотрены далее в примере 4. Независимо от того, большая или маленькая доля пациентов являются тройными положительными по этим маркерам, скрининг пациентов в отношении этих маркеров позволяет идентифицировать долю пациентов, которые имеют особенно высокую вероятность благоприятного ответа на терапию антителом против PD-L1 (например, блокирующее антитело против PD-L1), необязательно в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами (например, молекула антитела против TIM-3, молекула антитела против LAG-3 или молекула антитела против PD-L1) и/или средствами против злокачественной опухоли, например, средствами, приведенными в табл. 6 и описанными в публикациях, приведенных в табл. 6.

В некоторых вариантах осуществления образец классифицируют как тройной положительный по PD-L1/CD8/IFN- γ . Этот показатель можно приближенно свести к двум пороговым значениям: классифицируют ли индивидуальную клетку как положительную и классифицируют ли образец в целом как положительный. Во-первых, можно измерять в индивидуальной клетке уровень PD-L1, CD8 и/или IFN- γ . В некоторых вариантах осуществления клетка, которая является положительной по одному или нескольким из этих маркеров, представляет собой клетку, которая имеет более высокий уровень маркера по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной. Например, в некоторых вариантах осуществления высокий уровень PD-L1 в данной клетке представляет собой уровень, превышающий уровень PD-L1 в соответствующей незлокачественной ткани у пациента. В качестве другого примера, в некоторых вариантах осуществления высокий уровень CD8 или IFN- γ в данной клетке представляет собой уровень этого белка, обычно наблюдаемый в TIL. Во-вторых, также можно измерять процент клеток в образце, которые являются положительными по PD-L1, CD8, и/или IFN- γ (не является необходимым, чтобы одна клетка экспрессировала все три маркера). В некоторых вариантах осуществления тройной положительный образец представляет собой образец, который имеет высокий процент клеток, которые являются положительными по этим маркерам, например, выше эталонной величины или выше, чем в контрольном образце.

В других вариантах осуществления можно измерять уровни PD-L1, CD8 и/или IFN- γ в целом в образце. В этом случае высокий уровень CD8 или IFN- γ в образце может представлять собой уровень этого белка, обычно наблюдаемый в опухоли, инфильтрированной TIL. Аналогично, высокий уровень PD-L1 может представлять собой уровень этого белка, обычно наблюдаемый в образце опухоли, например, в микроокружении опухоли.

Идентификация подгрупп пациентов, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ , как показано в примере 4 настоящего описания, выявила определенные субпопуляции пациентов, которые, вероятно, будут особенно хорошо отвечать на терапию антителом против PD-1. Например, многие пациенты с раком молочной железы IM-TN (иммуномодулирующий, тройной отрицательный) являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рак молочной железы IM-TN описан, например, в Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767. Тройной отрицательный рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, который не экспрессирует рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и Her2/neu. Эти злокачественные опухоли трудно лечить, поскольку они обычно не отвечают на средства, которые нацелены на ER, PR и Her2/neu. Тройной отрицательный рак молочной железы может быть далее подразделен на различные классы, один из которых является иммуномодулирующим. Как описано в Lehmann et al., рак молочной железы IM-TN обогащен факторами, вовлеченным в процессы иммунных клеток, например, один или несколько из передачи сигнала иммунными клетками (например, каскад TH1/TH2, каскад NK-клеток, каскад передачи сигнала В-клеточным рецептором, каскад DC и передача сигнала Т-клеточным рецептором), передачи сигнала цитокинами (например, каскад цитокинов, каскад IL-12 и каскад IL-7), процессинга и представления антигена, передачи сигнала через центральные иммунные каскады передачи сигнала (например, передача сигнала NFKB, TNF и JAK/STAT), генов, вовлеченных в Т-клеточную функцию, иммунной транскрипции, ответа интерферона (IFN) и процессинга антигенов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, подлежащая лечению, представляет собой злокачественную опухоль, которая является или для которой определено, что она является положительной по одному или нескольким маркерам рака молочной железы IM-TN, например, фактору, который стимулирует одно или несколько из передачи сигнала иммунными клетками (например, каскад TH1/TH2, каскад NK-клеток, каскад передачи сигнала В-клеточным рецептором, каскад DC и передача сигнала Т-клеточным рецептором), передачи сигнала цитокинами (например, каскад цитокинов, каскад IL-12 и каскад IL-7),

процессинга и представления антигена, передачи сигнала через центральные иммунные каскады передачи сигнала (например, передача сигнала через NF κ B, TNF и JAK/STAT), генов, вовлеченных в Т-клеточную функцию, иммунной транскрипции, ответа интерферона (IFN) и процессинга антигена.

В качестве другого примера, в рамках настоящего изобретения показано, что подгруппа пациентов с раком толстого кишечника, имеющих высокую MSI (микросателлитная нестабильность) также является тройной положительной по PD-L1/CD8/IFN- γ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1, например, антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании (необязательно в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами, такими как антитело против LAG-3, антитело против TIM-3 или антитело против PD-1, и одно или несколько средств против злокачественной опухоли, например, средство против злокачественной опухоли, описанное в табл. 6 или в публикации в табл. 6) вводят пациенту, который имеет или который идентифицирован как имеющий рак толстого кишечника с высокой MSI, тем самым осуществляя лечение злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления клетка с высокой MSI представляет собой клетку, имеющую MSI на уровне, превышающем эталонную величину или величину в контрольной клетке, например, незлокачественной клетке того же типа ткани, что и злокачественная опухоль.

В качестве другого примера, в рамках настоящего изобретения показано, что подгруппа пациентов с раком желудка, имеющих высокую MSI, и/или которые являются EBV⁺, также являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1, например, антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании (необязательно в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами, такими как антитело против LAG-3, антитело против TIM-3 или антитело против PD-1, и одно или несколько средств против злокачественной опухоли, например, средство против злокачественной опухоли, описанное в табл. 6 или в публикации в табл. 6) вводят пациенту, который имеет или который идентифицирован как имеющий рак желудка с высокой MSI и/или EBV⁺, тем самым осуществляя лечение злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления клетка с высокой MSI представляет собой клетку, имеющую MSI на уровне, превышающем эталонную величину или величину в контрольной клетке, например, незлокачественной клетке того же типа ткани, что и злокачественная опухоль.

Кроме того, в настоящем описании описаны способы анализа злокачественной опухоли в отношении PD-L1, а затем лечения злокачественной опухоли антителом против PD-L1. Как описано в примере 5 настоящего описания, образец злокачественной опухоли можно анализировать в отношении уровней белка или уровней мРНК PD-L1. Образец, имеющий уровни PD-L1 (белок или мРНК), превышающие эталонную величину или величину в контрольной клетке (например, незлокачественная клетка), можно классифицировать как положительный по PD-L1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1, например, антитело против PD-L1, описанное в настоящем описании (необязательно в комбинации с одним или несколькими средствами против злокачественной опухоли) вводят пациенту, который имеет или который идентифицирован как имеющий злокачественную опухоль, которая является положительной по PD-L1. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, немелкоклеточную аденокарциному легкого (NSCLC) (ACA), плоскоклеточную карциному NSCLC (SCC) или печеночно-клеточную карциному (HCC).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем описании, вовлекают использование антитела против PD-L1, например, антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, например в качестве монотерапии, для лечения злокачественной опухоли, которая является (или идентифицирована как являющаяся) положительной по PD-L1. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак ободочной и прямой кишки (например, с высокой MSI), рак желудка (например, с высокой MSI и/или EBV⁺), NPC, рак шейки матки, рак молочной железы (например, рак молочной железы TN) и рак яичника. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой NSCLC, меланому или HNSCC. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 вводят в дозе, например, 1, 3, 10 или 20 мг/кг.

Исходя из, например, примера 4 настоящего описания, было обнаружено, что определенные типы рака желудка, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ , также являются положительными по PIK3CA. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления злокачественную опухоль можно лечить молекулой антитела против PD-1 (необязательно в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами, например, молекулой антитела против LAG-3, молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против PD-1) и средством, которое ингибирует PIK3CA. Иллюстративные средства в этой категории описаны в Stein RC (September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237-48, и Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008), "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy", *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159-85.

Исходя из, например, примера 4 настоящего описания, CRC, например, пациента, который имеет (или идентифицирован как имеющий) CRC с высокой MSI, можно лечить антителом против PD-L1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на одно или несколько из

LAG-3, RNF43 и BRAF. Например, эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-L1, необязательно в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, которые нацелены на одно или несколько из LAG-3, PD-1, RNF43 и BRAF. В вариантах осуществления одно или несколько терапевтических средств включают иммуномодуляторы, такие как молекула антитела против LAG-3 и средство против злокачественной опухоли, описанное в табл. 6 или в публикации, приведенной в табл. 6. Ингибиторы LAG-3, например, антитела, описаны в настоящем описании. RNF43 можно ингибировать, например, антителом, низкомолекулярным соединением (например, 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пирозин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение A28)), миРНК или лигандом Rspo или его производным. Ингибиторы BRAF (например, вемурафениб или дабрафениб) описаны в настоящем описании.

Исходя из, например, примера 4 настоящего описания, пациента, который имеет (или идентифицирован как имеющий) плоскоклеточный рак легкого можно лечить молекулой антитела против PD-L1 в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на LAG-3, например, молекулой антитела против LAG-3, и необязательно одним или несколькими средствами против злокачественной опухоли, например, средством против злокачественной опухоли, описанным в табл. 6 или в публикации, приведенной в табл. 6.

В некоторых вариантах осуществления индивидуума, который имеет (или идентифицирован как имеющий) плоскоклеточный рак легкого, можно лечить антителом против PD-1 необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на TIM-3, например, антителом против TIM-3. Ингибиторы TIM-3, например, антитела, описаны в настоящем описании.

Исходя из, например, примера 4 настоящего описания, пациента, который имеет (или идентифицирован как имеющий) рак щитовидной железы, можно лечить молекулой антитела против PD-1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на BRAF, и необязательно в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами, например, молекулой антитела против LAG-3, молекулой антитела против TIM-3 и молекулой антитела против PD-L1. Ингибиторы BRAF (например, вемурафениб или дабрафениб) описаны в настоящем описании, например, в табл. 6 и в публикациях, приведенных в табл. 6.

В некоторых вариантах осуществления способы терапии, описанные в настоящем описании, можно использовать для лечения пациента, который имеет (или идентифицирован как имеющий) злокачественную опухоль, ассоциированную с инфекцией, например, вирусной или бактериальной инфекцией. Иллюстративные злокачественные опухоли включают рак шейки матки, рак анального канала, ассоциированный с HPV плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированные с HPV папилломы пищевода, ассоциированные с HHV6 лимфомы, ассоциированные с EBV лимфомы (включая лимфому Беркитта), желудочную MALT-лимфому, другие ассоциированные с инфекцией MALT-лимфомы, НСС, саркому Капоши.

В других вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль или злокачественную опухоль, включающую, но не ограничивающуюся ими, лейкоз или лимфому. Например, молекулу антитела против PD-L1 можно использовать для лечения злокачественных опухолей и новообразований, включая, но не ограничиваясь ими, например, острые лейкозы, включая, но не ограничиваясь ими, например, В-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL"), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL); один или несколько из хронических лейкозов, включая, но не ограничиваясь ими, например, хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); дополнительные гематологические злокачественные опухоли или гематологические состояния, включающие, но не ограничивающиеся ими, например, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, бластное плазмацитоидное новообразование из дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, лимфому MALT, лимфому из клеток мантийной зоны, лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластную лимфому, плазмацитоидное новообразование из дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема и "прелейкоз", который является многообразным набором гематологических состояний, объединенных неэффективной продукцией (или дисплазией) миелоидных клеток крови и т.п.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы, например, метастазирующий рак молочной железы, например, рак молочной железы, который не экспрессирует один, два или все из рецептора эстрогена, рецептора прогестерона или Her2/neu, например, тройной отрицательный рак молочной железы.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (например, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого), например, локально распространенный или метастазирующий немелкоклеточный рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого стадии IV или рецидивный немелкоклеточный рак легкого.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак кожи, например, карциному из клеток Меркеля (MCC), например, метастазирующую карциному из клеток Меркеля.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль выбрана из рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) (например, NSCLC с плоскоклеточной и/или неплоскоклеточной гистологией, аденокарциномы NSCLC или плоскоклеточной карциномы NSCLC)), меланомы (например, распространенной меланомы), рака почки (например, почечноклеточного рака, например, светлоклеточного почечноклеточного рака), рака печени, миеломы (например, множественной миеломы), рака предстательной железы, рака молочной железы (например, рака молочной железы, который не экспрессирует один, два или все из рецептора эстрогена, рецептора прогестерона или Her2/neu, например, тройного отрицательного рака молочной железы), рака ободочной и прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи (например, плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSCC), рака анального канала, рака желудка и пищевода, рака щитовидной железы, рака шейки матки, лимфопролиферативного заболевания (например, посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания) или гематологической злокачественной опухоли, Т-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы или лейкоза (например, миелоидного лейкоза).

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль выбрана из карциномы (например, распространенной или метастазирующей карциномы), меланомы или карциномы легкого, например, немелкоклеточной карциномы легкого.

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой гепатокарциному, например, распространенную гепатокарциному, с вирусной инфекцией, например, хроническим вирусным гепатитом, или без нее.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак предстательной железы, например, распространенной рак предстательной железы.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой миелому, например, множественную миелому.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак почки, например, почечноклеточный рак (RCC) (например, метастазирующий RCC или светлоклеточный почечноклеточный рак).

В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому, например, распространенную меланому. В одном варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой распространенную или нерезектабельную меланому, которая не отвечает на другие способы терапии. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому с мутацией BRAF (например, мутацией V600 BRAF). В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят после лечения антителом против CTLA-4 (например, ипилимумабом) с ингибитором BRAF (например, вемурафенибом или дабрафенибом) или без него.

Способы и композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения метастатических очагов, ассоциированных с вышеупомянутыми злокачественными опухолями.

Комбинирование антител против PD-L1 с вакцинами против злокачественной опухоли Молекулы антител к PD-L1 можно комбинировать с иммуногенным средством, таким как злокачественные клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины (He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28). Неограничивающие примеры вакцин против опухоли, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF, вакцины на основе ДНК, вакцины на основе РНК и вакцины на основе вирусной трансдукции. Вакцина против злокачественной опухоли может быть профилактической или терапевтической.

Блокаду PD-L1 можно комбинировать с протоколом вакцинации. Было разработано множество экспериментальных стратегий для вакцинации против опухолей (см. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C, 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; см. also Restifo, N. и Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles и Practice of Oncology. Fifth Edition). В одной из этих стратегий вакцину получают с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Было показано, что эти клеточные вакцины являются наиболее эффективными, когда опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. Было показано, что GM-CSF является мощным активатором представления антигенов для вакцинации против опухоли (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).

Блокаду PD-L1 можно использовать вместе с коллекцией рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессируемых в опухоли, для индукции иммунного ответа на эти белки. Эти белки обычно рассматриваются иммунной системой как собственные антигены и, таким образом, она толерантна к ним. Опухолевый антиген также может включать белок теломеразы, которая требуется для синтеза теломер хромосом и которая экспрессируется в более чем 85% злокачественных опухолей и только в ограниченном

количестве соматических тканей (Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013) (эти соматические ткани могут быть защищены от иммунной атаки различными способами). Опухолевый антиген также может представлять собой "неоантигены", экспрессируемые в злокачественных клетках вследствие соматических мутаций, которые изменяют белковую последовательность или образуют слитые белки между двумя неродственными последовательностями (т.е. bcr-abl в филадельфийской хромосоме), или идиотип в случае В-клеточных опухолей.

Другие вакцины против опухоли могут включать белки из вирусов, вовлеченных в злокачественные опухоли человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и герпес-вирус саркомы Капоши (KHSV) и вирус Эпштейна-Барра (EBV). Другой формой специфического опухолевого антигена, которую можно использовать вместе с блокадой PD-1, являются очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные непосредственно из опухолевой ткани. Эти белки теплового шока содержат фрагменты белков из опухолевых клеток, и эти HSP являются высокоэффективными в отношении доставки в антигенпрезентирующие клетки для индукции опухолевого иммунитета (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).

Дендритные клетки (DC) представляют собой эффективные антигенпрезентирующие клетки, которые можно использовать для индукции антигенспецифических ответов. DC можно продуцировать *ex vivo* и нагружать различными белковыми и пептидными антигенами, а также экстрактами опухолевых клеток (Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC также можно трансдуцировать генетическими способами для экспрессии этих опухолевых антигенов. DC были подвергнуты слиянию непосредственно с опухолевыми клетками для целей иммунизации (Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336). В качестве способа вакцинации, иммунизацию посредством DC можно эффективно комбинировать с блокадой PD-1 для активации более мощных противоопухолевых ответов.

В другом варианте осуществления комбинация, кроме того, включает ингибитор или активатор модулятора иммунной точки контроля (например, ингибитор LAG-3 (например, молекула антитела против LAG-3), ингибитор PD-1 (например, молекула антитела против PD-1), модулятор TIM-3 (например, активатор или ингибитор TIM-3, например, молекула антитела против TIM-3) или ингибитор CTLA-4 (например, антитело против CTLA-4) или любую их комбинацию.

Блокаду PD-L1 также можно комбинировать со стандартным способом лечения злокачественной опухоли. Блокаду PD-L1 можно эффективно комбинировать с химиотерапевтическими режимами. В этих случаях может быть возможным снижение дозы вводимого химиотерапевтического реагента (Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304). В определенных вариантах осуществления проведение способов и введение композиций, описанных в настоящем описании, осуществляют в комбинации с одной или несколькими другими молекулами антител, химиотерапией, другой терапией злокачественной опухоли (например, направленная терапия злокачественной опухоли или онколитические лекарственные средства), цитотоксическими средствами, способами иммунной терапии (например, цитокины), хирургическими и/или лучевыми процедурами. Иллюстративные цитотоксические средства, которые можно вводить в комбинации, включают антимицротубулиновые средства, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкалирующие средства, антрациклины, алкалоиды барвинка, интеркалирующие средства, средства, способные препятствовать каскаду передачи сигнала, средства, которые стимулируют апоптоз, ингибиторы протеасом и лучевую терапию (например, локальное облучение или облучение всего организма).

Альтернативно или в комбинации с вышеупомянутыми комбинациями, проведение способов и введение композиций, описанных в настоящем описании, можно осуществлять в комбинации с одним или несколькими из: иммуномодулятора (например, активатор костимулирующей молекулы или ингибитор ингибиторной молекулы); вакцины, например, терапевтической вакцины против злокачественной опухоли; или других форм клеточной иммунотерапии.

Иллюстративные неограничивающие комбинации и применения молекул антител против PD-L1 включают следующие комбинации.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы или ингибиторной молекулы, например, коингибиторного лиганда или рецептора.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с модулятором, например, агонистом, костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, антитело-агонист или его антигенсвязывающий фрагмент или растворимая слитая конструкция) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с костимулирующей молекулой, например, агонистом, ассоциированным с положительным сигналом, который включает костимулирующий домен CD28, CD27, ICOS и GITR.

Иллюстративные агонисты GITR включают, например, слитые белки GITR и антитела против GITR (например, двухвалентные антитела против GITR), такие как слитый белок GITR, описанный в патенте

США № 6111090, патенте Европы № 090505B1, патенте США № 8586023, публикациях РСТ № WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело против GITR, описанное, например, в патенте США № 7025962, патенте Европы № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, патенте Европы № EP 1866339, публикации РСТ № WO 2011/028683, публикации РСТ № WO 2013/039954, публикации РСТ № WO 2005/007190, публикации РСТ № WO 2007/133822, публикации РСТ № WO 2005/055808, публикации РСТ № WO 99/40196, публикации РСТ № WO 2001/03720, публикации РСТ № WO 99/20758, публикации РСТ № WO 2006/083289, публикации РСТ № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и публикации РСТ № WO 2011/051726. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором молекулы, ингибирующей молекулу иммунной точки контроля. Специалисту в данной области будет понятно, что термин "иммунные точки контроля" означает группу молекул на поверхности CD4 и CD8 Т-клеток. Эти молекулы могут эффективно служить в качестве "тормозов" для подавления или ингибирования противоопухолевого иммунного ответа. Молекулы иммунной точки контроля включают, но не ограничиваются ими, белок запрограммированной смерти 1 (PD-1), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 и LAG-3, которые прямо ингибируют иммунные клетки. Иммунотерапевтические средства, которые могут действовать в качестве ингибиторов иммунной точки контроля, пригодные в способах по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы PD-1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5) и/или TGFR-бета.

Ингибирование ингибиторной молекулы можно проводить посредством ингибирования на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления для ингибирования экспрессии ингибиторной молекулы можно использовать ингибиторную нуклеиновую кислоту (например, дцРНК, миРНК или кшРНК). В других вариантах осуществления ингибитор ингибиторного сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд, или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с ингибиторной молекулой.

В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой растворимый лиганд (например, CTLA-4-Ig или TIM-3-Ig), или антитело или фрагмент антитела, которые связываются с PD-1, PD-L2 или CTLA-4. Например, молекулу антитела против PD-L1 можно вводить в комбинации с антителом против CTLA-4, например, ипилимумабом, например, для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественной опухоли, выбранной из: меланомы, например, метастазирующей меланомы; рака легкого, например, немелкоклеточной карциномы легких; или рака предстательной железы). Иллюстративные антитела против CTLA-4 включают тремелимуаб (моноклональное IgG2-антитело, доступное от Pfizer, прежде известное как тицилимуаб, CP-675.206); и ипилимумаб (антитело против CTLA-4, также известное как MDX-010, CAS № 477202-00-9). В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят после лечения, например, после лечения меланомы, антителом против CTLA-4 (например, ипилимумабом), с ингибитором BRAF (например, вемурафениб или дабрафениб) или без него. Иллюстративные дозы, которые можно использовать, включают дозу антитела против PD-L1 приблизительно от 1 до 10 мг/кг, например, 3 мг/кг, и дозу антитела против CTLA-4, например ипилимумаба, приблизительно 3 мг/кг.

Иммунные ингибиторные молекулы, например, PD-L1 и LAG-3, могут регулировать, например, энергично регулировать, функцию Т-клеток для обеспечения иммунного ускользания опухоли. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом против LAG-3 или его антигенсвязывающим фрагментом. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом против TIM-3 или его антигенсвязывающим фрагментом. В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с антителом против LAG-3 и антителом против TIM-3, или их антигенсвязывающими фрагментами. Комбинацию антител, описанных в настоящем описании, можно вводить по отдельности, например, в качестве отдельных антител, или в связанной форме, например, в качестве биспецифической или триспецифической молекулы антитела.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела (например, моноспецифическое, биспецифическое или триспецифическое антитело) для TIM-3, LAG-3 и/или PD-1, используемая в любом из способов, описанных в настоящем описании, включает аминокислотную последовательность или кодируется нуклеотидной последовательностью, как описано в настоящем описании (например, как описано в разделе под названием "Ингибиторы молекул иммунной точки контроля", начинающемся на стр. 218 настоящего описания ниже (включая все публикации, упоминаемые в нем)).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM (например, ингибитор CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), например, с молекулой антитела против CEACAM. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-1, например, молекулой антитела против CEACAM-1. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-5, например, молекулой антитела против CEACAM-5. В одном варианте осуществления вводят биспецифическое антитело, которое включает молекулу антитела против PD-L1 и антитело против

TIM-3 или против LAG-3, или их антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления комбинацию антител, описанных в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидной опухоли). Эффективность вышеупомянутых комбинаций можно исследовать в моделях на животных, известных в данной области.

В одном варианте осуществления ингибитор CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) представляет собой молекулу антитела против CEACAM. Без связи с теорией CEACAM-1 описана в качестве лиганда и партнера TIM-3 (см., например, WO 2014/022332). Синергичный эффект *in vivo* комбинации антител против TIM-3 и против CEACAM-1 был обнаружен в моделях с ксенотрансплантатами злокачественных опухолей (см., например, WO 2014/022332). Полагают, что опухоли используют CEACAM-1 или CEACAM-5 для ингибирования иммунной системы, как описано, например, в Markel et al., *J Immunol.* 2002 Mar 15; 168(6): 2803-10; Markel et al., *J Immunol.* 2006 Nov 1; 177 (9):6062-71; Markel et al., *Immunology.* 2009 Feb; 126(2):186-200; Markel et al., *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb; 59(2):215-30; Ortenberg et al., *Mol Cancer Ther.* 2012 Jun; 11 (6): 1300-10; Stern et al., *J Immunol.* 2005 Jun 1; 174 (11):6692-701; Zheng et al., *PLoS One.* 2010 Sep 2; 5(9). pii: e12529. Таким образом, ингибиторы CEACAM можно использовать с другими иммуномодуляторами, описанными в настоящем описании (например, ингибиторы PD-1 или TIM-3) для усиления иммунного ответа против злокачественной опухоли, например, меланомы, рака легкого (например, NSCLC), рака мочевого пузыря, рака толстого кишечника или рака яичника, или других злокачественных опухолей, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления ингибитор CEACAM представляет собой антитело против CEACAM-1, как описано в WO 2010/125571, WO 2013/82366 и WO 2014/022332, например, моноклональное антитело 34B1, 26H7 и 5F4 или его рекомбинантную форму, как описано, например, в US 2004/0047858, US 7132255 и WO 99/52552. В других вариантах осуществления антитело против CEACAM представляет собой молекулу антитела против CEACAM-1 и/или против CEACAM-5, как описано, например, в WO 2010/125571, WO 2013/054331 и US 2014/0271618.

В некоторых вариантах осуществления иммунные ингибиторные молекулы против PD-L1 и LAG-3 (например, молекулы антител) вводят в комбинации друг с другом, например, для лечения злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который имеет прогрессирование (например, имеет рост опухоли) в ходе терапии ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела, как описано в настоящем описании) и/или ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела). В некоторых вариантах осуществления терапию молекулой антитела против PD-L1 и/или молекулой антитела против PD-L1 продолжают, и к терапии добавляют иммунную ингибиторную молекулу против LAG-3 (например, антитело).

В некоторых вариантах осуществления иммунные ингибиторные молекулы против PD-L1 и TIM-3 (например, молекулы антител) вводят в комбинации друг с другом, например, для лечения злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, который имеет прогрессирование (например, имеет рост опухоли) в ходе терапии ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела, как описано в настоящем описании) и/или ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела). В некоторых вариантах осуществления терапию молекулой антитела против PD-1 и/или молекулой антитела против PD-L1 продолжают, и к терапии добавляют иммунную ингибиторную молекулу против TIM-3 (например, антитело).

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с цитокином, например, интерлейкином-2, -15, -12 или -21. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1 и цитокина, описанную в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидной опухоли или меланомы).

Иллюстративные иммуномодуляторы, которые можно использовать в комбинации с молекулами антител против PD-L1, включают, но не ограничиваются ими, например, афтузумаб (доступный от Roche®); пегфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); талидомид (Thalomid®), актимид (CC4047); и цитокины, например, IL-21 или IRX-2 (смесь цитокинов человека, включая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон γ , CAS 951209-71-5, доступная от IRX Therapeutics).

В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с ингибитором индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO) (например, INCB24360) у индивидуума с распространенной или метастазирующей злокачественной опухолью (например, у пациента с метастазирующей или рецидивирующей злокачественной опухолью NSCL).

В других вариантах осуществления молекулы антител против PD-L1 вводят индивидууму совместно с (например, до, одновременно или после) одним или несколькими из: трансплантации костного мозга, истощающей Т-клетки терапии с использованием химиотерапевтических средств, таких как флударабин, лучевой терапии внешним пучком (XRT), циклофосфида и/или антител, таких как OKT3 или CAMPATH. В одном варианте осуществления молекулы антител против PD-L1 вводят после истощающей В-клетки терапии, такой как средства, которые реагируют с CD20, например, ритуксан. Например, в

одном варианте осуществления индивидуумы могут подвергаться стандартному лечению химиотерапией в высокой дозе с последующей трансплантацией стволовых клеток периферической крови. В определенных вариантах осуществления после трансплантации индивидуумам вводят молекулы антител против PD-L1. В дополнительном варианте осуществления молекулы антител против PD-L1 вводят до или после хирургической операции.

Другим примером комбинации является антитело против PD-L1 в комбинации с декарбазином для лечения меланомы. Без связи с теорией, полагают, что комбинированному применению блокады PD-L1 и химиотерапии способствует клеточная гибель, которая является следствием цитотоксического действия большинства химиотерапевтических соединений, которое может приводить к увеличенным уровням опухолевого антигена в каскаде представления антигена. Другими способами комбинированной терапии, которые могут приводить к синергии с блокадой PD-L1 через клеточную смерть, являются лучевая терапия, хирургическая операция и дефицит гормонов. Каждый из этих протоколов создает источник опухолевого антигена в хозяине. Также с блокадой PD-L1 можно комбинировать ингибиторы ангиогенеза. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут предоставлять опухолевый антиген в каскады представления антигена хозяина.

Блокирующие PD-L1 антитела также можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. Биспецифические антитела можно использовать для нацеливания на два отдельных антигена. Например, биспецифические антитела против Fc-рецептора/против опухолевого антигена (например, Her-2/neu) используют для нацеливания макрофагов в область опухоли. Это нацеливание может более эффективно активировать опухолеспецифические ответы. Т-клеточное звено этих ответов может быть усилено с использованием блокады PD-L1. Альтернативно антиген можно доставлять прямо в DC с использованием биспецифических антител, которые связываются с опухолевым антигеном и специфическим маркером клеточной поверхности дендритных клеток.

Опухоли ускользают от иммунного надзора хозяина посредством большого разнообразия механизмов. Многие из этих механизмов могут быть преодолены посредством инактивации белков, которые экспрессируются опухолями и которые являются иммунодепрессивными. Они включают, среди прочих, TGF-бета (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200), и Fas-лиганд (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365).

Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты к каждой из этих структур можно использовать в комбинации с антителом против PD-L1 для противодействия эффектам иммунодепрессивного средства и способствования иммунным ответам хозяина.

Другие антитела, которые можно использовать для активации способности хозяина к иммунному ответу, можно использовать в комбинации с антителом против PD-L1. Они включают молекулы на поверхности дендритных клеток, которые активируют функцию DC и представление антигена. Антитела против CD40 способны эффективно замещать хелперную активность Т-клеток (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478), и их можно использовать совместно с антителами против PD-1 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). Антитела к Т-клеточным стимулирующим молекулам, таким как CTLA-4 (например, патент США № 5811097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997) и ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266) также могут обеспечить увеличенные уровни активации Т-клеток.

Дополнительные иллюстративные стандартные способы лечения описаны в разделе под названием "комбинированные способы лечения" ниже.

Во всех из способов, описанных в настоящем описании, блокаду PD-L1 можно комбинировать с другими формами иммунотерапии, такими как лечение цитокинами (например, интерфероны, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21) или терапия биспецифическими антителами, которые обеспечивают усиленное представление опухолевых антигенов (см., например, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123).

Способы введения молекул антител известны в данной области и описаны ниже. Подходящие используемые дозировки молекул зависят от возраста и массы тела индивидуума и конкретного используемого лекарственного средства. Дозировки и терапевтические режимы молекулы антитела против PD-L1 могут быть определены квалифицированным специалистом. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят путем инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе приблизительно от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг или 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе приблизительно 1-3 мг/кг или приблизительно 3-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе приблизительно 0,5-2, 2-4, 2-5, 5-15 или 5-20 мг/кг. Схема дозирования может варьироваться, например, от одного раза в неделю до одного раза в 2, 3 или 4 недели. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в дозе приблизительно от 10 до 20 мг/кг раз в две недели.

Молекулы антител можно использовать неконъюгированными или в конъюгированной форме со

вторым средством, например, цитотоксическим лекарственным средством, радиоактивным изотопом или белком, например, белковым токсином или вирусным белком. Этот способ включает: введение молекулы антитела, отдельно или конъюгированной с цитотоксическим лекарственным средством, индивидууму, которому требуется такое лечение. Молекулы антител можно использовать для доставки различных лекарственных средств, например, цитотоксической части, например, терапевтического лекарственного средства, радиоактивного изотопа, молекул растительного, грибного или бактериального происхождения или биологических белков (например, белковых токсинов) или частиц (например, рекомбинантные вирусные частицы, например; через белок вирусной оболочки) или их смесей.

Иммуносупрессия

Иммуносупрессия вовлекает действие, которое снижает активацию или эффективность иммунной системы. Некоторые части иммунной системы сами по себе обладают иммунодепрессивными эффектами в отношении других частей иммунной системы, и иммуносупрессия может происходить в качестве неблагоприятной реакции на лечение других состояний.

Преднамеренно индуцированную иммуносупрессию (например, посредством иммунодепрессанта (например, иммунодепрессивного лекарственного средства или токсина внешней среды), хирургической операции (спленэктомии), плазмафереза или облучения) можно проводить для предупреждения отторжения организмом трансплантата органа, лечения реакции "трансплантат против хозяина" после трансплантации костного мозга или лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит или болезнь Крона.

Непреднамеренная иммуносупрессия может возникать, например, при нарушении питания, старении, многих типах злокачественной опухоли (например, лейкоз, лимфома, множественная миелома) и определенных хронических инфекциях, например, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Нежелательным эффектом непреднамеренной иммуносупрессии является иммунодефицит, который приводит к увеличенной чувствительности к патогенам, например, бактериям и вирусам. Иммунодефицит может быть потенциальным неблагоприятным эффектом определенных иммунодепрессивных лекарственных средств. Как используют в рамках изобретения, в некоторых вариантах осуществления термины "имеющий иммуносупрессию", "имеющий иммунодефицит" или "имеющий иммунную недостаточность" могут быть использованы взаимозаменяемо.

Иммуносупрессия является одной из ведущих причин смерти у пациентов с сепсисом. Нейтрофилы являются классическими компонентами врожденного иммунитета, однако нейтрофилы могут демонстрировать функцию презентации антигена и ингибировать пролиферацию посредством экспрессии PD-L1.

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования иммуносупрессии у индивидуума, включающему введение индивидууму терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании. В одном варианте осуществления способы пригодны для лечения сепсиса.

В одном аспекте предусматривается способ лечения, например, снижения или смягчения, иммуносупрессии у индивидуума. В одном варианте осуществления индивидуум страдает сепсисом или имеет риск развития сепсиса. В другом варианте осуществления Индивидуум имеет хроническую инфекцию (например, ВИЧ) или злокачественную опухоль или имеет риск ее развития. В другом варианте осуществления индивидууму проводят или проводили терапию против злокачественной опухоли, например, химиотерапию или лучевую терапию. Способ включает введение индивидууму одной или нескольких молекул антител против PD-L1, описанных в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другими средствами или способами терапии.

Дополнительные способы комбинированной терапии Молекулу антитела против PD-L1 можно использовать в комбинации с другими способами терапии. Например, комбинированная терапия может включать композицию по настоящему изобретению, составленную совместно и/или введенную совместно с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами, например, одним или несколькими средствами против злокачественной опухоли, цитотоксическими или цитостатическими средствами, гормональным лечением, вакцинами и/или другими способами иммунотерапии. В других вариантах осуществления молекулы антител вводят в комбинации с другими способами терапевтического лечения, включая хирургическую операцию, лучевую терапию, криохирургию и/или термотерапию. В таких комбинированных способах терапии можно преимущественно использовать более низкие дозировки вводимых лекарственных средств, таким образом, избегая возможной токсичности или осложнений, ассоциированных с различными способами монотерапии.

Под термином "в комбинации с" подразумевают, что проведение терапии или введение лекарственных средств необходимо осуществлять в одно и то же время и/или составлять для доставки вместе, хотя эти способы доставки входят в объем, описанный в настоящем описании. Молекулы антител против PD-L1 можно вводить одновременно, перед или после одного или нескольких других дополнительных способов терапии или лекарственных средств. Введение молекулы антитела против PD-L1 и другого средства или проведение терапевтического протокола можно осуществлять в любом порядке. Как правило, каждое средство вводят в дозе и/или по расписанию, определенным для данного средства. Кроме того, будет понятно, что дополнительное лекарственное средство, используемое в этой комбинации, можно вво-

дить совместно в одной композиции или вводить по отдельности в различных композициях. Как правило, ожидается, что дополнительные лекарственные средства, используемые в комбинации, можно использовать на уровнях, которые не превышают уровни, при которых их используют по отдельности. В некоторых вариантах осуществления уровни, используемые в комбинации, будут более низкими, чем уровни, используемые по отдельности.

Иммуномодуляторы.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор, используемый в комбинации с молекулой антитела против PD-L1 или в комбинациях, описанных в настоящем описании (например, в комбинации с лекарственным средством, выбранным из антигенпрезентирующей комбинации) представляет собой ингибитор молекулы иммунной точки контроля. В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR-бета. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы иммунной точки контроля ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4 или любую их комбинацию.

Ингибирование ингибиторной молекулы можно проводить на уровне ДНК, РНК или белка. В некоторых вариантах осуществления для ингибирования экспрессии ингибиторной молекулы можно использовать ингибиторную нуклеиновую кислоту (например, дцРНК, миРНК или кшРНК). В других вариантах осуществления ингибитор ингибиторного сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд (например, PD-1-Ig или CTLA-4 Ig), или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с ингибиторной молекулой; например, антитело или его фрагмент (также обозначаемые в настоящем описании как "молекула антитела"), которые связываются с PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR-бета, или их комбинацией.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела имеет форму биспецифической или мультиспецифической молекулы антитела. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела имеет первую специфичность связывания с PD-1 или PD-L1 и вторую специфичность связывания, например, вторую специфичность связывания с TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), LAG-3 или PD-L2. В одном варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и TIM-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и LAG-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5). В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и CEACAM-1. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и CEACAM-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и CEACAM-5. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 или PD-L1. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с PD-1 и PD-L2. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с TIM-3 и LAG-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) и LAG-3. В другом варианте осуществления биспецифическая молекула антитела связывается с CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) и TIM-3. Любую комбинацию вышеупомянутых молекул можно получать в виде мультиспецифической молекулы антитела, например, триспецифического антитела, которое имеет первую специфичность связывания с PD-1 или PD-L1, и вторую и третью специфичность связывания с двумя или более из: TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), LAG-3 или PD-L2.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, например, PD-1 человека (например, молекулу антитела, как описано в настоящем описании).

В другом варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-L1, например, PD-L1 человека. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-1 или PD-L1. Ингибитор PD-1 или PD-L1 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) или CTLA-4. В иллюстративном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекулу антитела против PD-1 или PD-L1, вводят в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела против LAG-3. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекулу антитела против PD-1 или PD-L1, вводят в комбинации с ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела против TIM-3. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекулу антитела против PD-1 или PD-L1, вводят в комбинации с ингибитором CEACAM (например, ингибитор CEACAM-1, -3 и/или -5), например, молекулой антитела против CEACAM. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекулу антитела против PD-1 или PD-L1, вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-1, например, молекулой антитела против CEACAM-1. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекулу антитела против PD-1 или PD-L1, вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-5, например, молекулой антитела против CEACAM-5. В других вариантах осуществления ингибитор PD-1

или PD-L1, например, молекулу антитела против PD-1, вводят в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела против LAG-3, и ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела против TIM-3. Также в объем изобретения входят комбинации иммуномодуляторов с ингибитором PD-1 (например, одним или несколькими из PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR). В вышеупомянутых комбинациях ингибиторов молекул точки контроля можно использовать любые из молекул антител, известных в данной области или описанных в настоящем описании.

В других вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), например, CEACAM человека (например, CEACAM-1, -3 и/или -5). В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор CEACAM-1, например, CEACAM-1 человека. В другом варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор CEACAM-3, например, CEACAM-3 человека. В другом варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор CEACAM-5, например, CEACAM-5 человека. В одном варианте осуществления ингибитор CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) представляет собой молекулу антитела к CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5). Ингибитор CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором LAG-3, TIM-3, PD-1, PD-L1 или CTLA-4.

В других вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор LAG-3, например, LAG-3 человека. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. Ингибитор LAG-3 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3, PD-1, PD-L1 или CTLA-4.

В других вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор TIM-3, например, TIM-3 человека. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. Ингибитор TIM-3 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), LAG-3, PD-1, PD-L1 или CTLA-4.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор, используемый в комбинациях, описанных в настоящем описании (например, в комбинации с лекарственным средством, выбранным из антигенпрезентирующей комбинации), представляет собой активатор или агонист костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например, агонистического антитела или его антигенсвязывающий фрагмент или растворимая слитая конструкция).

OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

В других вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR. Агонист GITR можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против GITR представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с GITR и PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1 (например, молекула антитела против PD-1, как описано в настоящем описании). Молекула антитела к GITR и молекула антитела против PD-1 могут быть в форме отдельных композиций антител или в форме биспецифической молекулы антитела. В других вариантах осуществления агонист GITR можно вводить в комбинации с другой костимулирующей молекулой, например, агонистом OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

В других вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой активатор костимулирующей молекулы (например, агонист OX40). В одном варианте осуществления агонист OX40 представляет собой молекулу антитела к OX40. Агонист OX40 можно вводить отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против OX40 представляет собой биспецифическое антитело, которое связывается с GITR и PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), TIM-3 или LAG-3. В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела к OX40 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1 (например, молекула антитела против PD-1, как описано в настоящем описании). Молекула антитела к OX40 и молекула антитела против PD-1 могут быть в форме отдельных композиций антител или в форме биспецифической молекулы антитела. В других вариантах осуществления агонист OX40 можно вводить в комбинации с другой костимулирующей молекулой, например, агонистом GITR,

CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFRR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

Следует отметить, что в настоящем описании описаны только иллюстративные комбинации ингибиторов точки контроля или агонистов костимулирующих молекул. Дополнительные комбинации этих средств входят в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления молекулы антител против PD-L1, описанные в настоящем описании, вводят в комбинации с одним или несколькими другими ингибиторами PD-1, PD-L1 и/или PD-L2, известными в данной области. Антагонист может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, иммуноадгезин, слитый белок или олигопептид. В некоторых вариантах осуществления другое антитело против PD-1 выбрано из MDX-1106, Merck 3475 или CT-011. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, содержащий внеклеточную или связывающую PD-1 часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, Fc-область последовательности иммуноглобулина). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления связывающий PD-L1 антагонист выбран из YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело против PD-L1, описанное в WO 2007/005874. Антитело YW243.55.S70 (последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепей, показанные в SEQ ID NO: 20 и 21 соответственно) представляет собой антитело против PD-L1, описанное в WO 2010/077634.

MDX-1106, также известный как MDX-1106-04, ONO-4538 или BMS-936558, представляет собой антитело против PD-1, описанное в WO 2006/121168. Merck 3745, также известное как MK-3475 или SCH-900475, представляет собой антитело против PD-1, описанное в WO 2009/114335. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное IgG1k-антитело, которое связывается с PD-1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела против PD-1 описаны в WO2009/101611. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (торговое название Keytruda, прежде ламбролизумаб, также известный как MK-3475), описанный, например, в Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; например, описанный в WO2010/027827 и WO2011/066342) представляет собой слитую конструкцию растворимого рецептора PD-L2 с Fc, которая блокирует взаимодействие между PD-1 и B7-H1. Другие антитела против PD-1 включают AMP 514 (Amplimmune), среди прочих, например, антитела против PD-1, описанные в US 8609089, US 2010028330 и/или US 20120114649.

В некоторых вариантах осуществления другое антитело против PD-1 представляет собой MDX-1106. Альтернативные названия для MDX-1106 включают MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб (регистрационный номер CAS: 946414-94-4). Ниволумаб (также обозначаемый как BMS-936558 или MDX1106; Bristol-Myers Squibb) представляет собой полностью человеческое моноклональное IgG4-антитело, которое специфически блокирует PD-1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1, описаны в US 8008449 и WO 2006/121168. Пембролизумаб или лабролизумаб (также известный как MK-3475; Merck) представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-антитело, которое связывается с PD-1. Пембролизумаб и другие гуманизированные антитела против PD-1 описаны в US 8354509 и WO 09/114335. MDPL3280A (Genentech/Roche) представляет собой оптимизированное посредством Fc человека моноклональное IgG1-антитело, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие моноклональные антитела человека к PD-L1 описаны в патенте США № 7943743 и публикации США № 20120039906. Другие связывающие PD-L1 соединения связывающие вещества включают YW243.55.S70 (вариабельные области тяжелой и легкой цепей показаны в SEQ ID NO: 20 и 21 в WO 2010/077634) и MDX-1105 (также обозначаемый как BMS-936559, и, например, связывающие PD-L1 соединения, описанные в WO2007/005874).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела (например, моно-, би- или триспецифическое антитело) против TIM-3, LAG-3 и/или PD-1, используемая в любом из способов и комбинаций, описанных в настоящем описании, включает аминокислотную последовательность или кодируется нуклеотидной последовательностью, как описано в настоящем описании (например, как описано в разделе под названием "Ингибиторы молекул иммунной точки контроля", начинающемся на стр. 218 настоящего описания ниже (включая все публикации, упоминаемые в нем).

Способы терапии злокачественной опухоли.

Иллюстративные комбинации молекул антител против PD-L1 (отдельно или в комбинации с другими стимулирующими средствами) и стандарт лечения злокачественной опухоли, включают по меньшей мере следующие.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют в комбинации со стандартным способом лечения злокачественной опухоли, представляющим собой химиотерапевтическое средство,

включая, но не ограничиваясь ими, анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан инъекционный (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксиде-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозин арабинозид (Cytosar-U®), липосомальную инъекцию цитарабина (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, космоген), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), липосомальную инъекцию даунорубицина цитрата (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Таксотер®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидцитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Камптосар®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальций, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinthol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий 90/MX-DTPA), пентостатин, имплант полифепросана 20 с кармустином (Gliadel®), тамоксифена цитрат (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекций (Нусамптин®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорелбин (Navelbine®), ибрутиниб, идеалалисб и брентуксимаб ведотин.

Иллюстративные алкилирующие средства включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевина и триазены: урацил мустард (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethylodopan®, Desmethylodopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmotaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytosan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триэтилентифосфорафин, темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные иллюстративные алкилирующие средства включают, но не ограничиваются ими, оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланин мустард, Alkeran®); алтреамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); кармустин (BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytosan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазол карбоксамид, DTIC-Dome®); алтреамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); Ifosfamide (Ifex®); преднумустин; прокарбазин (Matulane®); мехлорэтамин (также известный как нитроген мустард, мустин и мехлорэтамин гидрохлорид, Mustargen®); стрептазоцин (Zanosar®); тиотепу (также известную как тиофосфоамид, TESPА и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytosan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); и бендамустин HCl (Treanda®).

Иллюстративные антрациклины включают, например, доксорубин (Adriamycin® и Rubex®); блеомицин (Blenoxane®); даунорубин (даунорубин гидрохлорид, дауномицин и рубидомицин гидрохлорид, Cerubidine®); даунорубин липосомальный (липосомы даунорубина цитрата, DaunoXome®); митоксантрон (DHAD, Novantrone®); эпирубин (Ellence™); идарубин (Idamycin®, Idamycin PFS®); митомицин C (Mutamycin®); гелданамицин; гербимицин; равидомицин и дезацетилравидомицин.

Иллюстративные алкалоиды барвинка, которые можно использовать в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-L1 или против PD-1) включают, но не ограничиваются ими, винорелбин тартрат (Navelbine®), винкристин (Oncovin®) и виндезин (Eldisine®); винбластин (также известный как винбластина сульфат, винкалейкобластин и VLB, Alkaban-AQ® и Velban®); и винорелбин (Navelbine®).

Иллюстративные ингибиторы протеасом, которые можно использовать в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-L1 или против TIM-3) включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade®); карфилзомиб (PX-171-007, (S)-4-метил-N-(((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетидамо)-4-фенилбутанамида)пентанамид); маризомиб (NPI-0052); иксазомиба цитрат (MLN-9708); деланзомиб (CEP-18770); и O-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил) карбонил]-L-серил-O-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (ONX-0912).

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с дру-

гим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (например, ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK)). Иллюстративный ингибитор тирозинкиназы включает, но не ограничивается ими, ингибитор каскада эпидермального фактора роста (EGF) (например, ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)), ингибитор каскада сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, ингибитор рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR) (например, ингибитор VEGFR-1, ингибитор VEGFR-2, ингибитор VEGFR-3)), ингибитор каскада тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, ингибитор рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) (например, ингибитор PDGFR-B)), ингибитор RAF-1, ингибитор KIT и ингибитор RET. В некоторых вариантах осуществления средство против злокачественной опухоли, используемое в комбинации с ингибитором hedgehog, выбрано из группы, состоящей из: акситиниба (AG013736), босутиниба (SKI-606), цедираниба (RECENTIN™, AZD2171), дасатиниба (SPRYCEL®, BMS-354825), эрлотиниба (TARCEVA®), гефитиниба (IRESSA®), иматиниба (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), лапатиниба (TYKERB®, TYVERB®), лестауртиниба (CEP-701), нератиниба (HKI-272), нилотиниба (TASIGNA®), семаксаниба (семаксиниб, SU5416), сунитиниба (SUTENT®, SU11248), тоцераниба (PALLADIA®), вандетаниба (ZACTIMA®, ZD6474), ваталаниба (PTK787, PTK/ZK), трастузумаба (HERCEPTIN®), бевацизумаба (AVASTIN®), ритуксимаба (RITUXAN®), цетуксимаба (ERBITUX®), панитумумаба (VECTIBIX®), ранибизумаба (Lucentis®), нилотиниба (TASIGNA®), сорафениба (NEXAVAR®), алемтузумаба (CAMPATH®), гемтузумаба озагомицина (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довитиниба лактата (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаниба (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, пелитиниба (EKB-569), вандетаниба (зактима), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (линифаниб), AEE788, AP24534 (понатиниб), AV-951 (тивозаниб), акситиниба, BAY 73-4506 (пергорафениб), биваниба аланината (BMS-582664), бриваниба (BMS-540215), цедираниба (AZD2171), CHIR-258 (довитиниба), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, маситиниба (AB1010), MGCD-265, мотесаниба дифосфата (AMG-706), MP-470, OSI-930, пазопаниба гидрохлорида, PD173074, сорафениба тозилата (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), ваталаниба, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Отдельные ингибиторы тирозинкиназы выбраны из сунитиниба, эрлотиниба, гефитиниба или сорафениба.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), в комбинации с ингибиторами рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Иллюстративные ингибиторы VEGF/VEGFR описаны в настоящем описании ниже, например, в разделе под названием "Иллюстративные средства, используемые в комбинациях".

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), в комбинации с ингибитором PI3K. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор дельта- и гамма-изоформ PI3K. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно использовать в комбинации, описаны в настоящем описании ниже, например, в разделе под названием "Иллюстративные средства, используемые в комбинациях".

В некоторых вариантах осуществления молекулы антител против PD-L1, описанные в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), в комбинации с ингибитором mTOR, например, одним или несколькими ингибиторами mTOR, описанными в настоящем описании ниже, например, в разделе под названием "Иллюстративные средства, используемые в комбинациях".

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), в комбинации с ингибитором BRAF, например, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 и сорафениба тозилатом (Bay 43-9006). В некоторых вариантах осуществления комбинация включает ингибитор RAF, например, дебрафиниб или N-{3-[5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-трет-бутил-1,3-тиазол-4-ил]-2-фторфенил}-2,6-дифторбензолсульфонамид.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления комбинацию антитела против PD-L1 и ингибитора MEK используют для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественная опухоль, описанная в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, которую лечат комбинацией, выбрана из меланомы, рака ободочной и прямой кишки, немелко-

клеточного рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли или почечноклеточного рака. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль включает мутацию BRAF (например, мутация V600E BRAF), BRAF дикого типа, KRAS дикого типа или активирующую мутацию KRAS. Злокачественная опухоль может быть на ранней, промежуточной или поздней стадии.

Любой ингибитор MEK можно использовать в комбинации, включая, но не ограничиваясь ими, ARRY-142886, G02442104 (также известный как GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (также известный как AZD-6244 или селуметиниб), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (метанон, [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-(25)-2-пиперидинил-1-азетидинил]-), G-38963, G02443714 (также известный как AS703206) или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. Дополнительные примеры ингибиторов MEK описаны в WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 и WO 2009/085983, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб или N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил} фенил)ацетамид.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, описанную в настоящем описании, используют отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), в комбинации с ингибитором JAK2, например, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (тасоцитиниб).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, описанную в настоящем описании, используют, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-L1 или против TIM-3), в комбинации с паклитакселом или средством на основе паклитаксела, например, TAXOL®, связанным с белком паклитакселом (например, ABRAXANE®). Иллюстративные средства на основе паклитаксела включают, но не ограничиваются ими, связанный с альбумином паклитаксел в форме наночастиц (ABRAXANE, выпускаемый в продажу Abraxis Bioscience), связанный с докозагексаеновой кислотой паклитаксел (DHA-паклитаксел, таксопрексин, выпускаемый в продажу Protarga), связанный с полиглутаматом паклитаксел (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглукмекс, CT-2103, XYOTAX, выпускаемый в продажу Cell Therapeutic), активируемое опухолью пролекарство (TAP), ANG105 (Angioper-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела, выпускаемый в продажу ImmunoGen), паклитаксел-EC-1 (паклитаксел, связанный с распознающим erbB2 пептидом EC-1; см. Li et al., *Biopolymers* (2007) 87:225-230), и конъюгированный с глюкозой паклитаксел (например, 2'-паклитаксел метил-2-глюкопиранозилсукцинат, см. Liu et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:617-620).

Лучевую терапию можно проводить посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая, но не ограничиваясь ими, терапию внешним пучком, внутреннюю лучевую терапию, облучение посредством имплантата, стереотактическую радиохирургическую операцию, системную лучевую терапию, лучевую терапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. Термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, доставляемой пространственно ограниченным радиоактивным материалом, помещенным в организм или вблизи опухоли или другой области пролиферативного заболевания ткани. Подразумевают, что термин включает, но не ограничивается ими, воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивные изотопы Lu). Подходящие источники радиации для применения в качестве средства для обработки клеток по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера, источником радиационного излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение и другие терапевтические лучи. Радиоактивный материал также может представлять собой жидкость, изготовленную из любого раствора радионуклида(ов), например, раствор I-125 или I-131, или радиоактивную жидкость можно получать с использованием взвеси подходящей жидкости, содержащей мелкие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид (ы) может быть выполнен в виде геля или радиоактивных микросфер.

Молекулы антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), можно вводить в комбинации с одним или несколькими из существующих способов лечения злокачественной опухоли, включая, но не ограничиваясь ими: хирургическую операцию; лучевую терапию (например, терапия внешним пучком, которая вовлекает трехмерную конформную лучевую терапию, где поле облучения представляет собой рассчитанное локальное облучение (например, облучение, направленное на заранее выбранную мишень или орган) или сфокусированное облучение). Сфокусированное облучение может быть выбрано из группы, состоящей из стереотактической радиохирургии, фракционированной стереотактической радиохирургии и лучевой терапии с модулируемой интенсивностью. Сфокусированное облучение может

иметь источник излучения, выбранный из группы, состоящей из пучка частиц (протонный), кобальта-60 (фотонный) и линейного ускорителя (рентгеновский), например, как описано в WO 2012/177624.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), вводят в комбинации с антителом против иммуноглобулин-подобных рецепторов киллерных клеток (также обозначаемое в настоящем описании как "антитело против KIR"), общим антителом против KIR или антителом против NKG2D, и/или антителом против MICA. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1 и антитела против KIR, общего антитела против KIR или антитела против NKG2D, описанного в настоящем изобретении, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидная опухоль, например, распространенная солидная опухоль).

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), вводят в комбинации с клеточной иммунотерапией (например, провендж (например, сипулей-цел)), и необязательно в комбинации с циклофосфамидом. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1, провенджа и/или циклофосфамида используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, рак предстательной железы, например, распространенный рак предстательной железы).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), вводят в комбинации с вакциной, например, вакциной против карциномы печени на основе дендритных клеток (DC-RCC). В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против PD-L1 и вакцины DC-RCC используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, карцинома печени, например, метастазирующий почечноклеточный рак (RCC) или светлоклеточный почечноклеточный рак (CCRCC)).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), вводят в комбинации с химиотерапией и/или иммунотерапией. Например, молекулу антитела против PD-L1 можно использовать для лечения миеломы, отдельно или в комбинации с одним или несколькими из: химиотерапии или других средств против злокачественной опухоли (например, аналоги талидомида, например, леналидомид), антитела против TIM-3, обработанных опухолевым антигеном дендритных клеток, слитых (например, посредством электрослияния) опухолевых клеток и дендритных клеток или вакцинации идиотипом иммуноглобулина, продуцированным злокачественными плазмаци-тами. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с антителом против TIM-3 для лечения миеломы, например, множественной миеломы.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), используют в комбинации с химиотерапией для лечения рака легкого, например, немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют с терапией платиновыми дублетами для лечения рака легкого.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), используют для лечения рака почки, например, почечноклеточного рака (RCC) (например, светлоклеточного почечноклеточного рака (CCRCC) или метастазирующего RCC. Молекулу антитела против PD-L1 можно вводить в комбинации с одним или несколькими из: стратегии на иммунной основе (например, интерлейкин-2 или интерферон- α), направленного средства (например, ингибитор VEGF, такой как моноклональное антитело к VEGF; ингибитора тирозинкиназы VEGF, такого как сунитиниб, сорафениб, акситиниб и пазопаниб; ингибитор на основе РНК-и) или ингибитор нижеследующего медиатора передачи сигнала VEGF, например, ингибитор мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих, например, эверолимус и темсиролимус).

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, описанными в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения рака поджелудочной железы включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство, например, паклитаксел или средство на основе паклитаксела (например, состав паклитаксела, такой как TAXOL, стабилизированный альбумином состав паклитаксела в форме наночастиц (например, ABRAXANE) или липосомальный состав паклитаксела); гемцитабин (например, гемцитабин отдельно или в комбинации с AXP107-11); другие химиотерапевтические средства, такие как оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, рубитекан, эпирубицина гидрохлорид, NC-6004, цисплатин, доцетаксел (например, TAXOTERE), митомицин С, ифосфамид; интерферон; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб); ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб); двойной ингибитор киназ (например, босутиниб, саракатиниб, лапатиниб, вандетаниб);

мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, XL184, пазопаниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, AV-951, бриваниб); радиоиммунотерапию (например, XR303); вакцину против злокачественной опухоли (например, GVAX, пептид сурвивин); ингибитор COX-2 (например, целекоксиб); ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479, МК-0646); ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибитор IL-6 (например, CNTO 328); ингибитор циклин-зависимой киназы (например, P276-00, UCN-01); направленное на измененный метаболизм энергии (AEMD) соединение (например, CPI-613); ингибитор HDAC (например, вориностат); агонист рецептора 2 TRAIL (TR-2) (например, конатумумаб); ингибитор MEK (например, AS703026, селуметиниб, GSK1120212); двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, RO5126766); ингибитор передачи сигнала Notch (например, MK0752); слитый белок моноклональное антитело-антитело (например, L19IL2); куркумин; ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); gIL-2; денилейкин дифтитокс; ингибитор топоизомеразы 1 (например, иринотекан, PER02); статин (например, симвастатин); ингибитор фактора VIIa (например, PCI-27483); ингибитор АКТ (например, RX-0201); активируемое гипоксией пролекарство (например, TH-302); метформина гидрохлорид, ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097); ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP); иммунотоксин (например, HuC242-DM4); ингибитор PARP (например, KU-0059436, велипариб); ингибитор CTLA-4 (например, CP-675, 206, ипилимумаб); терапию AdV-tk; ингибитор протеасом (например, бортезомиб (велкейд), NPI-0052); тиазолидиндион (например, пиоглитазон); NPC-1C; ингибитор Аюгога-киназы (например, R763/AS703569), ингибитор CTGF (например, FG-3019); siG12D LODER; и лучевую терапию (например, томотерапия, сетеротактическое облучение, протонная терапия), хирургическую операцию и их комбинацию. В определенных вариантах осуществления комбинацию паклитаксела или средства на основе паклитаксела и гемцитабина можно использовать с молекулами антител против PD-L1, описанными в настоящем описании.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения мелкоклочного рака легкого включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство, например, этопозид, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, иринотекан, топотекан, гемцитабин, липосомальный SN-38, бендамустин, темозоломид, белотекан, NK012, FR901228, флавопиридол; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, панитумумаб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, вандетаниб); вакцину против злокачественной опухоли (например, GVAX); ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрий, АВТ-263); ингибитор протеасом (например, бортезомиб (велкейд), NPI-0052), паклитаксел или средство на основе паклитаксела; доцетаксел; ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479); ингибитор HGF/SF (например, AMG 102, МК-0646); хлороквин; ингибитор Аюгога-киназы (например, MLN8237); радиоиммунотерапию (например, TF2); ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); ингибитор mTOR (например, эверолимус); биспецифическое антитело против Ep-CAM/CD3 (например, MT110); ингибитор СК-2 (например, CX-4945); ингибитор HDAC (например, белиностат); антагонист SMO (например, BMS 833923); пептидную вакцину против злокачественной опухоли и лучевую терапию (например, лучевая терапия с модулируемой интенсивностью (IMRT), гипофракционированная лучевая терапия, направляемая гипоксией лучевая терапия), хирургическую операцию и их комбинации.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения немелкоклеточного рака легкого включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство, например, винорелбин, цисплатин, доцетаксел, пеметрексед динатрий, этопозид, гемцитабин, карбоплатин, липосомальный SN-38, TLK286, темозоломид, топотекан, пеметрексед динатрий, азацитидин, иринотекан, тегафур-гимерацил-отерацил калий, сапатитабин); ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, PF-00299804, нимотузумаб, RO5083945), ингибитор MET (например, PF-02341066, ARQ 197), ингибитор PI3K-киназы (например, XL147, GDC-0941), двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, RO5126766), двойной ингибитор киназ PI3K/mTOR (например, XL765), ингибитор SRC (например, дасатиниб), двойной ингибитор (например, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиниб, MEHD7945A, линифаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), ингибитор VEGF (например, эндостар, эндостатин, бевацизумаб, цедираниб, BIBF 1120, акситиниб, тивозаниб, AZD2171), вакцину против злокачественной опухоли (например, липосомальная вакцина BLP25, GVAX, рекомбинантная ДНК и аденовирус, экспрессирующие белок L523S), ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрий), ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карцилзомиб, NPI-0052, MLN9708), паклитаксел или средство на основе паклитаксела, доцетаксел, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб, МК-0646, OSI 906, CP-751,871, BII022), гидроксихлороквин, ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус), биспецифическое антитело против Ep-CAM-/CD3 (например, MT110), ингибитор СК-2 (например, CX-4945), ингибитор HDAC (например, MS 275, LBH589, вориностат, вальпроевая ки-

слота, FR901228), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), ретиноид (например, бексаротен, третиноин), конъюгат антитело-лекарственное средство (например, SGN-15), бисфосфонат (например, золедроновая кислота), вакцину против злокачественной опухоли (например, белагептумагуцел-L), низкомолекулярный гепарин (LMWH) (например, тинзапарин, эноксапарин), GSK1572932A, мелатонин, талактоферрин, димесну, ингибитор топоизомеразы (например, амрубицин, этопозид, каренитецин), нельфинавир, циленгитид, ингибитор ErbB3 (например, MM-121, U3-1287), ингибитор сурвивина (например, YM155, LY2181308), эрибулина мезилат, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), пегфилграстим, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), агонист рецептора 2 TRAIL (TR-2) (например, CS-1008), конъюгат пептид CNGRC (SEQ ID NO: 225)-TNF-альфа, дихлорацетат (DCA), ингибитор HGF (например, SCH 900105), SAR240550, агонист PPAR-гамма (например, CS-7017), ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097), эпигенетическую терапию (например, 5-азациитидин), нитроглицерин, ингибитор MEK (например, AZD6244), ингибитор циклин-зависимой киназы (например, UCN-01), холестерин-Fus1, антитубулиновое средство (например, E7389), ингибитор фарнезил-ОН-трансферазы (например, лонафарниб), иммунотоксин (например, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), фондапаринукс, средство, разрушающее сосуды (например, AVE8062), ингибитор PD-L1 (например, MDX-1105, MDX-1106), бета-глюкан, NGR-hTNF, EMD 521873, ингибитор MEK (например, GSK1120212), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор кинезинового веретена (например, 4SC-205), нацеленное на теломеры средство (например, KML-001), ингибитор каскада P70 (например, LY2584702), ингибитор АКТ (например, MK-2206), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор передачи сигнала Notch (например, OMP-21M18), лучевую терапию, хирургическую операцию и их комбинации.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекула антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения рака яичника включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, паклитаксел или средство на основе паклитаксела; доцетаксел; карбоплатин; гемцитабин; доксорубин; топотекан; цисплатин; иринотекан, TLK286, ифосфамид, олапариб, оксалиплатин, мелфалан, пеметрексед динарий, SJG-136, циклофосфамид, этопозид, децитабин); антагонист грелина (например, AEZS-130), иммунотерапию (например, APC8024, ореговомаб, OPT-821), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), двойной ингибитор (например, E7080), мультикиназный ингибитор (например, AZD0530, JI-101, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб), ON 01910.Na), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, BIBF 1120, цедираниб, AZD2171), ингибитор PDGFR (например, IMC-3G3), паклитаксел, ингибитор топоизомеразы (например, каренитецин, иринотекан), ингибитор HDAC (например, вальпроат, вориносат), ингибитор рецептора фолатов (например, фарлетузумаб), ингибитор ангиопоэтина (например, AMG 386), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор протеасом (например, карфилзомиб), ингибитор рецептора IGF-1 (например, OSI 906, AMG 479), ингибитор PARP (например, велипариб, AGO14699, инипариб, MK-4827), ингибитор Аутога-киназы (например, MLN8237, ENMD-2076), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), радиоиммунотерапевтическое средство (например, Hu3S193), статины (например, ловастатин), ингибитор топоизомеразы 1 (например, NKTR-102), вакцину против злокачественной опухоли (например, вакцина на основе синтетических длинных пептидов p53, вакцина на основе аутологичных OC-DC), ингибитор mTOR (например, темсиролимус, эверолимус), ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб), антагонист рецептора ET-A (например, ZD4054), агонист рецептора 2 TRAIL (TR-2) (например, CS-1008), ингибитор HGF/SF (например, AMG 102), EGEN-001, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097), ингибитор Wee-1 (например, MK-1775), антитубулиновое средство (например, винорелбин, E7389), иммунотоксин (например, денилейкин дифтитокс), SB-485232, средство, разрушающее сосуды (например, AVE8062), ингибитор интегрин (например, EMD 525797), ингибитор кинезинового веретена (например, 4SC-205), ревлимид, ингибитор HER2 (например, MGAH22), ингибитор ErbB3 (например, MM-121), лучевую терапию; и их комбинации.

В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) используют для лечения миеломы, отдельно или в комбинации с одним или несколькими из: химиотерапии или других средств против злокачественной опухоли (например, аналоги талидомида, например, леналидомид), HSCT (Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25), антитела против TIM-3 (Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17 (8):1133-145), обработанных опухолевым антигеном дендритных клеток, слитых (например, посредством электрослияния) опухолевых клеток и дендритных клеток или вакцинации идиотипом иммуноглобулина, продуцируемым злокачественными плазматическими клетками (рассмотрено в Yi, Q. (2009) Cancer J. 15 (6):502-10).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) используют для лечения рака почки, например, почечноклеточного рака (RCC) или метастазирующего RCC. Молекулу антитела против PD-L1 можно вводить в комбинации с одним или несколькими из: стратегии на иммунной основе (например, интерлейкин-2 или интерферон- α), направленного

средства (например, ингибитор VEGF, такой как моноклональное антитело к VEGF, например, бевацизумаб (Rini, B.I. et al. (2010) *J. Clin. Oncol.* 28 (13): 2137-2143)); ингибитора тирозинкиназы VEGF, такого как сунитиниб, сорафениб, акситиниб и пазопаниб (рассмотрено в Pal. S.K. et al. (2014) *Clin. Advances in Hematology & Oncology* 12(2):90-99)); ингибитор РНК-и) или ингибитора нижеследующего медиатора передачи сигнала VEGF, например, ингибитора мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих, например, эверолимус и темсиролимус (Hudes, G. et al. (2007) *N. Engl. J. Med.* 356 (22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) *Lancet* 372: 449-456).

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, описанными в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения хронического миелогенного лейкоза (AML) согласно изобретению включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, цитарабин, гидроксимочевина, клофарабин, мелфалан, тиотепа, флударабин, бусульфан, этопозид, кордицепин, пентостатин, капецитабин, азацитидин, циклофосфамид, кладрибин, топотекан), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, двойной ингибитор (например, дасатиниб, босутиниб), мультикиназный ингибитор (например, DCC-2036, понатиниб, сорафениб, сунитиниб, RGB-286638)), интерферон-альфа, стероиды, апоптотическое средство (например, омацетаксин мелесукцинат), иммунотерапию (например, аллогенные CD4⁺ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанное с микрочастицами антитело против CD3/против CD28, аутологичные индуцируемые цитокинами киллерные клетки (CIK), AHN-12), нацеленное на CD52 средство (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус), антагонист SMO (например, BMS 833923), ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), гидроксихлороквин, ретиноид (например, фенретинид), ингибитор циклин-зависимой киназы (например, UCN-01), ингибитор HDAC (например, белинонат, воринонат, JNJ-26481585), ингибитор PARP (например, велипариб), антагонист MDM2 (например, RO5045337), ингибитор киназы Аугога В (например, TAK-901), радиоиммунотерапию (например, меченное актинием 225 антитело против CD33 HuM195), ингибитор Hedgehog (например, PF-04449913), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), KB004, вакцину против злокачественной опухоли (например, AG858), трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, флударабин, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, хлорамбуцил, бендамустин, хлорамбуцил, бусульфан, гемцитабин, мелфалан, пентостатин, митоксантрон, 5-азацитидин, пеметрексед динатрий), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), ингибитор BTK (например, PCI-32765), мультикиназный ингибитор (например, MGC265, RGB-286638), нацеленное на CD-20 средство (например, ритуксимаб, офатумумаб, RO5072759, LFB-R603), нацеленное на CD52 средство (например, алемтузумаб), преднизолон, дарбэпозтин-альфа, леналидомид, ингибитор Bcl-2 (например, ABT-263), иммунотерапию (например, аллогенные CD4⁺ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанное с микрочастицами антитело против CD3/против CD28, аутологичные индуцируемые цитокинами киллерные клетки (CIK)), ингибитор HDAC (например, воринонат, вальпроевая кислота, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), ингибитор XIAP (например, AEG35156), нацеленное на CD-74 средство (например, милатузумаб), ингибитор mTOR (например, эверолимус), AT-101, иммунотоксин (например, CAT-8015, анти-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), нацеленное на CD37 средство (например, TRU-016), радиоиммунотерапию (например, 131-тозитумомаб), гидроксихлороквин, перифозин, ингибитор SRC (например, дасатиниб), талидомид, ингибитор PI3K-дельта (например, CAL-101), ретиноид (например, фенретинид), антагонист MDM2 (например, RO5045337), плериксафор, ингибитор Аугога-киназы (например, MLN8237, TAK-901), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), нацеленное на CD-19 средство (например, MEDI-551, MOR208), ингибитор MEK (например, ABT-348), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), активируемое гипоксией пролекарство (например, TH-302), паклитаксел или средство на основе паклитаксела, ингибитор HSP90, ингибитор АКТ (например, MK2206), ингибитор HMG-CoA (например, симвастатин), GNKG186, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их комбинацию.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, описанными в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения острого лимфоцитарного лейкоза (ALL) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, преднизолон, дексаметазон, винкристин, аспарагиназа, даунорубин, циклофосфамид, цитарабин, этопозид, тиогуанин, меркаптопурин, клофарабин, липосомальный аннамицин, бусульфан, этопозид, капецитабин, децитабин, азацитидин, топотекан, темозоломид), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, мультикиназный ингибитор (например, сорафениб)), нацеленное на CD-20 средство (например, ритуксимаб), нацеленное на CD52

средство (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ингибитор mTOR (например, эверолимус, рапамицин), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор рецептора HER2/неу (например, трастузумаб), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), метотрексат, аспарагиназу, нацеленное на CD-22 средство (например, эпратузумаб, инотузумаб), иммунотерапию (например, аутологичные индуцируемые цитокином киллерные клетки (CIK), AHN-12), биланатумомаб, ингибитор циклин-зависимой киназы (например, UCN-01), нацеленное на CD45 средство (например, BC8), антагонист MDM2 (например, RO5045337), иммунотоксин (например, CAT-8015, DT2219ARL), ингибитор HDAC (например, JNJ-26481585), JVR5-100, паклитаксел или средство на основе паклитаксела, ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), ингибитор PARP (например, велипариб), EZN-2285, лучевую терапию, стероид, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток или их комбинацию.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, описанными в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения острого миелоидного лейкоза (AML) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, цитарабин, даунорубин, идарубин, клофарабин, азацитидин, азацитидин, клофарабин, рибавирин, CPX-351, треосульфан, элацитарабин, азацитидин), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, мультикиназный ингибитор (например, мидостаурин, SU 11248, квизартиниб, сорафиниб)), иммунотоксин (например, гемтузумаб озагомицин), слитый белок DT388IL3, ингибитор HDAC (например, вориностат, LBH589), плериксафор, ингибитор mTOR (например, эверолимус), ингибитор SRC (например, дасатиниб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ретиноид (например, бексаротен, ингибитор Аурога-киназы (например, BI 811283), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор Polo-подобной киназы (например, BI 6727), ценерсен, нацеленное на CD45 средство (например, BC8), ингибитор циклин-зависимой киназы (например, UCN-01), антагонист MDM2 (например, RO5045337), ингибитор mTOR (например, эверолимус), LY573636-натрий, ZRx-101, MLN4924, леналидомид, иммунотерапию (например, AHN-12), гистамина дигидрохлорид, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их комбинацию.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, описанными в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения множественной миеломы (ММ) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, мелфалан, амифостин, циклофосфамид, доксорубин, клофарабин, бендамустин, флударабин, адриамицин, SyB L-0501), талидомид, леналидомид, дексаметазон, преднизон, помалидомид, ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, MLN9708), вакцину против злокачественной опухоли (например, GVAX), нацеленное на CD-40 средство (например, SGN-40, CHIR-12.12), перифозин, золедоновую кислоту, иммунотерапию (например, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), ингибитор HDAC (например, вориностат, LBH589, AR-42), аплидин, ингибитор циклин-зависимой киназы (например, PD-0332991, динациклиб), триоксид мышьяка, CB3304, ингибитор HSP90 (например, KW-2478), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, цетуксимаб), мультикиназный ингибитор (например, AT9283)), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), плериксафор, ингибитор MEK (например, AZD6244), IPH2101, аторвастатин, иммунотоксин (например, BB-10901), NPI-0052, радиоиммунотерапевтическое средство (например, иттрий Y 90 ибритутумаб тиуксетан), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), MLN4924, ингибитор Аурога-киназы (например, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, ингибитор СК-2 (например, CX-4945), лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их комбинацию.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1, отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3), для лечения рака предстательной железы включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, доцетаксел, карбоплатин, флударабин), абиратерон, гормональную т (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерон ацетат, кетоконазол, аминоклутетимид, абареликс, дегареликс, леупролид, гозерелин, трипторелин, бузерелин), ингибитор тирозинкиназы (например, двойной ингибитор киназ (например, лапатаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб)), VEGF ингибитор (например, бевацизумаб), TAK-700, вакцину против злокачественной опухоли (например, BPX-101, PEP223), леналидомид, ТОК-001, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумаб), TRC105, ингибитор киназы Аурога А (например, MLN8237), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), OGX-011, радиоиммунотерапию (например, HuJ591-GS), ингибитор HDAC (например, вальпроевая кислота, SB939, LBH589), гидроксихлороквин, ингибитор mTOR (например, эверолимус), довининиба лактат, дииндолилметан, эфавиренц, OGX-427, генистеин, IMC-3G3, бафетиниб, CP-675.206, лучевую терапию, хирургическую операцию или их комбинацию.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела

против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения HNSCC включает, но не ограничивается ими, одно или оба из соединения A8, как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в публикации PCT № WO 2010/029082) и цетуксимаба (например, эрбитукс, выпускаемый в продажу BMS). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A8 или соединение, родственное A8) представляет собой модулятор PI3K, например, ингибитор PI3K. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, цетуксимаб) модулирует, например, ингибирует, EGFR. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая повышенные уровни или активность PI3K или EGFR по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения рака желудка, например, рака желудка с высокой MSI и/или EBV⁺, включает, но не ограничивается ими, соединение A8, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/029082). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A8 или соединение, родственное A8) представляет собой модулятор PI3K, например, ингибитор PI3K. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая повышенные уровни или активность PI3K по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения рака желудка, например, рака желудка с высокой MSI и/или инактивированным RNF43, включает, но не ограничивается ими, соединение A28, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/101849). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A28 или соединение, родственное A28) представляет собой модулятор, например, ингибитор, поркупина. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая повышенные уровни или активность поркупина по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения стромальной опухоли GI (GIST) включает, но не ограничивается ими, соединение A16, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO 1999/003854). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A16 или соединение, родственное A16) представляет собой модулятор, например, ингибитор, тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или определено, что она имеет, повышенные уровни или активность тирозинкиназы по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения NSCLC, например, плоскоклеточной карциномы или аденокарциномы, включает, но не ограничивается ими, одно или оба из соединения A17, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в патенте США № 7767675 и 8420645) и соединения A23, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2003/077914). В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A17 или соединение, родственное A17) модулирует, например, ингибирует, с-MET. В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения A23 или соединения, родственные A23) модулирует, например, ингибирует, Alk. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или определено, что она имеет, повышенные уровни или активность одного или обоих из с-MET или Alk по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая мутацию в EGFR.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения меланомы (например, меланомы NRAS) включает, но не ограничивается ими, одно или оба из соединения A24, как описано в настоящем описании (или соединения, описанные в патентах США № 8415355 и 8685980) и соединения A34, как описано в настоящем описании (или соединения, описанные в публикации PCT № WO 2003/077914). В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения A24 или соединения, родственные A24) модулирует, например, ингибирует, одно или несколько из JAK и CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения A34 или соединения, родственные A34) модулирует, например, ингибирует, MEK. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая повышенные уровни или активность одного или нескольких из JAK, CDK4/6 и MEK по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения меланомы (например, меланома NRAS) включает, но не ограничивается ими, одно или оба из соединения A29, как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в публикации PCT № WO2011/025927) и соединения A34, как описано в настоящем описании (или соединения, описанное в публикации PCT № WO2003/077914). В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A29 или соединение, родственное A29) модулирует, например, ингибирует, BRAF. В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A34 или соединение, родственное A34) модулирует, например, ингибирует, MEK. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая, повышенные уровни или активность одного или обоих из BRAF и MEK по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения плоскоклеточного NSCLC включает, но не ограничивается ими, соединение A5, как описано в настоящем описании (или соединения, описанное в патенте США № 8552002). В некоторых вариантах осуществления соединения (например, соединения A5 или соединения, родственные A5) модулирует, например, ингибирует, FGFR. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая повышенные уровни или активность FGFR по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Пример подходящих терапевтических средств для применения в комбинации с молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) для лечения рака ободочной и прямой кишки включает, но не ограничивается ими, одно или оба из соединения A29, как описано в настоящем описании (или соединения согласно публикации PCT № WO2011/025927) и цетуксимаба (например, эрбитукс, выпускаемый в продажу BMS). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединения A29 или соединения, родственные A29) модулирует, например, ингибирует, BRAF. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, цетуксимаб) модулирует, например, ингибирует EGFR. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая повышенные уровни или активность BRAF или EGFR по сравнению с контрольной клеткой или эталонной величиной.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли соединением A8, цетуксимабом и молекулой антитела против PD-L1 (необязательно в комбинации с молекулой антитела против PD-1 или молекулой антитела против TIM-3). В некоторых вариантах осуществления пациента сначала лечат соединением A8 и цетуксимабом. Это лечение продолжается в течение некоторого количества времени, например, в течение заданного количества времени, например, в течение приблизительно 1, 2, 4, 6, 8, 10 или 12 месяцев. Затем вводят молекулу антитела против PD-L1 (необязательно в комбинации с молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против LAG-3). Антитело против PD-L1 необязательно можно вводить в комбинации с цетуксимабом.

В некоторых вариантах осуществления пациента сначала лечат всеми тремя из соединения A8, цетуксимаба и молекулы антитела против PD-L1 (необязательно в комбинации с молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против LAG-3). Это лечение продолжают в течение количества времени, например, заданного количества времени, например, приблизительно 6, 8, 10 или 12 месяцев. Далее, соединения A8 и/или цетуксимаб можно отменять, так чтобы поддерживающая фаза вовлекала лечение молекулой антитела против PD-L1 (например, в качестве монотерапии или в комбинации с молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против LAG-3), но не соединением A8 или цетуксимабом.

В других вариантах осуществления три соединения (соединение A8, цетуксимаб и молекула антитела против PD-L1, необязательно в комбинации с молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против LAG-3) вводят последовательно в начале лечения. Например, сначала можно вводить соединения A8 и цетуксимаб, как описано выше. Затем к режиму добавляют молекулу антитела против PD-L1 (необязательно в комбинации с молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против LAG-3). Далее соединения A8 и/или цетуксимаб можно отменять, как описано выше.

Иллюстративные дозы режимов с тремя (или более) средствами являются следующими. Молекулу антитела против PD-L1 можно вводить, например, в дозе приблизительно от 1 до 40 мг/кг, например, от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления соединения A8 вводят в дозе приблизительно 200-300, 300-400 или 200-400 мг. В некоторых вариантах осуществления цетуксимаб вводят в первоначальной дозе 400 мг/м² в качестве внутривенной инфузии в течение 120 мин, а затем посредством инфузии 250 мг/м² каждую неделю в течение 60 мин. В вариантах осуществления одно или несколько из соединений A8, цетуксимаба и молекулы антитела против PD-L1 вводят в дозе, которая является более низкой, чем доза, в которой это средство обычно вводят в качестве моноте-

рапии, например, приблизительно на 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% ниже, чем доза, в которой средство обычно вводят в качестве монотерапии. В вариантах осуществления одно или несколько из соединения А8, цетуксимаба и молекулы антитела против PD-L1 вводят в дозе, которая является более низкой, чем доза этого средства, указанная в данном абзаце, например, приблизительно на 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% ниже, чем доза этого средства, указанная в данном абзаце. В определенных вариантах осуществления концентрация соединения А8, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда соединение А8 вводят в комбинации с одним или обоими из цетуксимаба и молекулы антитела против PD-L1, чем когда соединение А8 вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления концентрация цетуксимаба, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда цетуксимаб вводят в комбинации с одним или обоими из соединения А8 и молекулы антитела против PD-L1, чем когда цетуксимаб вводят индивидуально. В определенных вариантах осуществления концентрация молекулы антитела против PD-L1, которая требуется для достижения ингибирования, например ингибирования роста, является более низкой, когда молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с одним или обоими из цетуксимаба и соединения А8, чем когда молекулу антитела против PD-L1 вводят индивидуально.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения описан способ лечения злокачественной опухоли молекулами антител против PD-L1 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против LAG-3, против PD-1 или против TIM-3) и направленным средством против злокачественной опухоли, например, средством, которое нацелено на один или несколько белков. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 (и необязательно другой иммуномодулятор(ы)) вводят сначала, а затем вводят направленное средство против злокачественной опухоли. Продолжительность периода между введением молекулы антитела против PD-L1 и направленного средства против злокачественной опухоли может составлять, например, 10, 20 или 30 мин, 1, 2, 4, 6 или 12 ч или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток или любой период времени в этом диапазоне. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят многократно в течение периода времени (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 4, 8, 12, 16 или 20 недель или любой период времени в этом диапазоне) до введения направленного средства против злокачественной опухоли. В других вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 и направленное средство против злокачественной опухоли вводят по существу одновременно.

Инфекционные заболевания.

Другие способы по изобретению используют для лечения пациентов, которые подверглись воздействию конкретных токсинов или патогенов. Таким образом, другой аспект изобретения относится к способу лечения инфекционного заболевания у индивидуума, включающему введение индивидууму молекулы антитела против PD-L1, чтобы происходило лечение индивидуума от инфекционного заболевания.

При лечении инфекции (например, острой и/или хронической) введение молекул антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения в дополнение к или вместо стимуляции природной иммунной защиты хозяина от инфекции. Природная иммунная защита хозяина от инфекции включает, но не ограничивается ими, воспаление, лихорадку, опосредуемую антителами защиту хозяина, опосредуемую Т-лимфоцитами защиту хозяина, включая секрецию лимфокинов и цитотоксические Т-клетки (особенно в ходе вирусной инфекции), опосредуемый комплементом лизис и опсонизацию (облегчаемые фагоцитозом) и фагоцитоз. Способность молекул антител против PD-L1 реактивировать дисфункциональные Т-клетки может быть пригодной для лечения хронических инфекций, в частности, инфекций, при которых клеточно-опосредуемый иммунитет является важным для полного выздоровления.

Аналогично применению против опухолей, как описано выше, опосредуемую антителом блокаду PD-L1 можно использовать отдельно или в качестве адъюванта, в комбинации с вакцинами, для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины или собственные антигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно пригодным, включают патогены, для которых в настоящее время не существует эффективной вакцины, или патогены, для которых общепринятые вакцины являются менее чем полностью эффективными. Они включают, но не ограничиваются ими ВИЧ, гепатит (А, В и С), вирус гриппа, вирус герпеса, лямблии, возбудитель малярии, лейшмании, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*. Блокада PD-L1 является особенно пригодной против распространенных инфекций агентами, такими как ВИЧ, которые презентуют измененные антигены в ходе инфекций. Эти новые эпитопы распознаются в качестве чужеродных в момент введения антитела против PD-L1, таким образом, вызывая выраженный Т-клеточный ответ, который не тормозится негативными сигналами через PD-L1.

Вирусы.

Для инфекций, являющихся результатом вирусов, молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать посредством применения одновременно, перед или после применения стандартных способов терапии для лечения вирусных инфекций. Такие стандартные способы терапии варьируются в зависимости от типа вируса, хотя практически во всех случаях может быть эффективным введение сыворотки че-

ловека, содержащей антитела (например, IgA, IgG), специфичные к вирусу.

Некоторые примеры патогенных вирусов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами, включают ВИЧ, гепатит (А, В или С), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирuses, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус свинки, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

В одном варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию вирусом гриппа. Инфекция вирусом гриппа может вызывать лихорадку, кашель, миалгию, головную боль и недомогание, которые часто возникают при сезонных эпидемиях. Вирус гриппа также ассоциирован с рядом постинфекционных нарушений, таких как энцефалит, миоперикардит, синдром Гудпасчера и синдром Рейе. Инфекция вирусом гриппа также подавляет нормальную антибактериальную защиту легких, так что пациент, выздоравливающий от гриппа, имеет увеличенный риск развития бактериальной пневмонии. Поверхностные белки вируса демонстрируют выраженное антигенное варьирование, являющееся результатом мутации и рекомбинации. Таким образом, цитолитические Т-лимфоциты являются основным средством хозяина для устранения вируса после инфицирования. Грипп классифицируют на три основных типа: А, В и С. Вирус гриппа типа А является уникальным, поскольку он инфицирует как человека, так и многих других животных (например, свиней, лошадей, птиц и тюленей) и является основной причиной пандемического гриппа. Также, когда клетка инфицируется двумя различными штаммами вируса гриппа А, сегментированные РНК-геномы двух типов родительских вирусов смешиваются в процессе репликации с образованием гибридного репликанта, что приводит к новым эпидемическим штаммам. Вирус гриппа В не реплицируется у животных и, таким образом, имеет меньшее генетическое варьирование и вирус гриппа С имеет только один серотип.

Большинство общепринятых способов терапии являются паллиативными средствами против симптомов в результате инфекции, в то время как в действительности заболевание устраняется иммунным ответом хозяина. Однако определенные штаммы (например, вирус гриппа А) могут вызывать более тяжелое заболевание и смерть. Вирус гриппа А можно лечить как клинически, так и профилактически, посредством введения ингибиторов циклических аминов амантадина и римантидина, которые ингибируют репликацию вируса. Однако клиническая применимость этих лекарственных средств ограничена вследствие относительно высокой встречаемости неблагоприятных реакций, которые сужают противовирусный спектр (только вирус гриппа А) и тенденции вируса к устойчивости. Введение сывороточного IgG-антител к основным поверхностным белкам вируса гриппа: гемагглюнину и нейраминидазе, может препятствовать легочной инфекции, в то время как для предупреждения инфицирования верхних дыхательных путей и трахеи требуется мукозальный IgA. Наиболее эффективным современным способом лечения гриппа является вакцинация посредством введения вируса, инактивированного формалином или β -пропиолактоном.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию гепатита, например, инфекцию гепатита В или С.

Вирус гепатита В (HBV) является наиболее инфекционным передаваемым через кровь патогеном. Он является основной причиной острого и хронического гепатита и карциномы печени, а также пожизненной хронической инфекции. После инфекции вирус реплицируется в гепатоцитах, с которых также затем отделяется поверхностный антиген HBsAg. Обнаружение избыточных уровней HBsAg в сыворотке используют в качестве стандартного способа диагностики инфекции гепатита В. Острая инфекция может разрешаться или может развиваться в хроническую персистирующую инфекцию. Современные способы лечения хронического HBV включают α -интерферон, который повышает экспрессию лейкоцитарного антигена человека класса I (HLA) на поверхности гепатоцитов, тем самым облегчая их распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами. Кроме того, нуклеозидные аналоги ганцикловир, фамцикловир и ламивудин также продемонстрировали некоторую эффективность в отношении лечения инфекции HBV в клинических испытаниях. Дополнительные способы лечения HBV включают пегилированный α -интерферон, аденофавир, энтекавир и телбувудин. Хотя пассивный иммунитет может быть сообщен посредством парентерального введения сывороточных антител против HBsAg, вакцинация инактивированным или рекомбинантным HBsAg также сообщает устойчивость к инфекции. Молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения инфекций гепатита В для получения терапевтического преимущества.

Инфекция вирусом гепатита С (HCV) может приводить к хронической форме гепатита, вызывающей цирроз. Хотя симптомы являются сходными с симптомами инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, в отличие от HBV, инфицированные хозяева могут быть бессимптомными в течение 10-20 лет. Молекулу антитела против PD-L1 можно вводить в качестве монотерапии или в комбинации со стандартным способом лечения инфекции гепатита С. Например, молекулу антитела против PD-L1 можно вводить с одним или несколькими из Совальди (софосбувир), Олизии (симепревир), вместе с рибавирином или пегилированным интерфероном. Хотя также одобрены режимы, которые включают Инцивек (телапревир)

или Виктрелис (боцепревир) плюс рибавирин и пегилированный интерферон, они ассоциированы с увеличенными побочными эффектами и большей длительностью лечения, и, таким образом, они не считаются предпочтительными режимами.

Общепринятый способ лечения инфекции HC-V включает введение комбинации α -интерферона и рибавирина. Перспективной потенциальной терапией инфекции HC-V является ингибитор протеаз телапревир (VX-960). Дополнительные способы лечения включают: антитело против PD-1 (MDX-1106, Медарекс), бавитуксимаб (антитело, которое связывается с анионным фосфолипидом фосфатидилсеринотом зависимым от B2-гликопротеина I образом, Peregrine Pharmaceuticals), антитело(а) против белка E2 вирусной оболочки HPV (например, ATL 6865-Ab68+Ab65, XTL Pharmaceuticals) и Civacir® (поликлональный иммуноглобулин человека против HCV). Антитела против PD-L1 по изобретению можно комбинировать с одним или несколькими из этих способов лечения инфекций гепатита C для получения терапевтического преимущества. Ингибиторы протеазы, полимеразы и NS5A, которые можно использовать в комбинации с молекулами антител против PD-L1 для специфического лечения инфекции гепатита C, включают средства, описанные в US 2013/0045202, включенной в настоящее описание в качестве ссылки.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию вирусом кори. После инкубации в течение 9-11 суток у хозяев, инфицированных вирусом кори, развивается лихорадка, кашель, ринит и конъюнктивит. В течение 1-2 суток развивается эритематозная макулопулезная сыпь, которая быстро распространяется по всему телу. Поскольку инфекция также подавляет клеточный иммунитет, хозяин имеет более высокий риск развития бактериальных суперинфекций, включая отит среднего уха, пневмонию и постинфекционный энцефаломиелит. Острая инфекция ассоциирована со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно у имеющих неполноценное питание подростков.

Лечение кори включает пассивное введение объединенного IgG человека, которое может препятствовать инфекции у неиммунных индивидуумов, даже при введении вплоть до одной недели после воздействия. Однако предшествующая иммунизация живым ослабленным вирусом является наиболее эффективным способом лечения и предотвращает заболевание более чем у 95% иммунизированных индивидуумов. Поскольку существует один серотип вируса, одна иммунизация или инфекция, как правило, приводит к пожизненной защите от последующей инфекции.

У небольшой части инфицированных хозяев корь может развиваться в SSPE, который представляет собой хроническое прогрессирующее неврологическое нарушение в результате персистирующей инфекции центральной нервной системы. SSPE вызывается клональными вариантами вируса кори с дефектами, которые препятствуют сборке и почкованию вируса. Для этих пациентов может быть желательной реактивация Т-клеток молекулами антител против PD-L1, чтобы способствовать выведению вируса.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой ВИЧ. ВИЧ атакует CD4⁺-клетки, включая Т-лимфоциты, моноциты-макрофаги, фолликулярные дендритные клетки и клетки Лангерганса, и происходит истощение CD4⁺ хелперных/индуцирующих клеток. В результате хозяин приобретает тяжелый дефект клеточно-опосредуемого иммунитета. Инфекция ВИЧ приводит к СПИД по меньшей мере у 50% индивидуумов и передается через половой контакт, введение инфицированной крови или продуктов крови, искусственное оплодотворение инфицированной спермой, воздействие содержащих кровь игл или шприцов и от инфицированной матери к младенцу в процессе родов.

Хозяин, инфицированный ВИЧ, может быть бессимптомным, или у него может развиваться острое заболевание, которое напоминает мононуклеоз - лихорадка, головная боль, боль в горле, недомогание и сыпь. Симптомы могут прогрессировать в прогрессирующую иммунную дисфункцию, включая персистирующую лихорадку, ночную потливость, снижение массы тела, необъяснимую диарею, экзему, псориаз, себорейный дерматит, опоясывающий герпес, кандидоз полости рта и волосистую лейкоплакию полости рта. У пациентов, у которых инфекции развиваются в СПИД, являются частыми оппортунистические инфекции хозяина паразитами.

Лечение ВИЧ включает противовирусную терапию, включающую аналоги нуклеозидов, зидовудин (AZT), либо отдельно, либо в комбинации с диданозином или зальцитабином, дидезоксиинозин, дидезоксицитидин, ламивудин, ставудин; ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин, невирапин, лозинавир, и ингибиторы протеаз, такие как саквинавир, ритонавир, индинавир и нелфинавир. Молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения ВИЧ-инфекций для получения терапевтического преимущества.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию цитомегаловирусом (CMV). Инфекция CMV часто ассоциирована с персистирующей, латентной и рецидивирующей инфекцией. CMV инфицирует моноциты и клетки-предшественники гранулоцитов-моноцитов и остается латентным в них. Клинические симптомы CMV включают мононуклеоз-подобные симптомы (т.е. лихорадка, увеличенные железы, недомогание) и тенденцию к развитию аллергической кожной сыпи на антибиотик. Вирус распространяется посредством прямого контакта. Вирус выделяется в мочу, слюну, сперму и в меньшей степени в другие жидкости организма. Передача также может происходить от инфицированной матери к ее плоду или новорожденному ребенку и посредством переливания крови и трансплантации органов. Инфекция CMV, как правило, приводит к снижению клеточного иммунитета, характеризующее-

мусья сниженными бластогенными ответами на неспецифические митогены и специфические антигены CMV, снижению цитотоксической способности и повышению количества CD8-лимфоцитов или CD4⁺-лимфоцитов.

Лечение инфекции CMV включает противовирусные средства ганцикловир, фоскарнет и сидовир, однако эти лекарственные средства, как правило, назначают только пациентам с иммунодефицитом. Молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения цитомегаловирусных инфекций для получения терапевтического преимущества.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию вирусом Эпштейна-Барра (EBV). EBV может вызывать персистирующие и латентные инфекции и в основном атакует В-клетки. Инфекция EBV приводит к клиническому состоянию инфекционного мононуклеоза, которое включает лихорадку, боль в горле часто с экссудатом, генерализованную лимфаденопатию и спленомегалию. Также присутствует гепатит, в результате которого может развиваться желтуха.

Хотя типичными способами лечения инфекций EBV является паллиативное лечение симптомов, EBV ассоциирован с развитием определенных злокачественных опухолей, таких как лимфома Беркитта и рак носоглотки. Таким образом, выведение вирусной инфекции до возникновения этих осложнений имело бы значительную пользу. Молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения инфекций вирусом Эпштейна-Барра для получения терапевтического преимущества.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию вирусом простого герпеса (HSV). HSV передается посредством прямого контакта с инфицированным хозяином. Прямая инфекция может быть бессимптомной, однако, как правило, приводит к буллезным пузырькам, содержащим инфекционные частицы. Заболевание проявляется в качестве циклов активных периодов заболевания, при которых появляются очаги повреждения и исчезают по мере того, как вирус латентно инфицирует нервный ганглий для последующих обострений. Очаги повреждения могут быть на лице, половых органах, глазах и/или руках. В некоторых случаях инфекция также может вызывать энцефалит.

Способы лечения инфекций вирусом герпеса в основном направлены на разрешение симптоматических обострений и включают системные противовирусные лекарственные средства, такие как: ацикловир (например, Zovirax®), валацикловир, фамцикловир, пенцикловир и местные лекарственные средства, такие как доказанол (Abreva®), тромантидин и зилактин. Выведение латентных инфекций вирусом герпеса имело бы значительную клиническую пользу. Молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения инфекций вирусом герпеса для получения терапевтического преимущества.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию Т-лимфотропным вирусом человека (HTLV-1, HTLV-2). HTLV передается посредством полового контакта, грудного вскармливания или воздействия зараженной крови. Вирус активирует подгруппу Т_H-клеток, называемых Th1-клетками, что приводит к сверхпролиферации и сверхпродукции Th1-цитокинов (например, IFN-γ и TNF-α). Это в свою очередь приводит к подавлению Th2-лимфоцитов и снижению продукции Th2-цитокинов (например, IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13), вызывающим снижение способности инфицированного хозяина индуцировать адекватный иммунный ответ на вторгающиеся организмы, для выведения которых требуется Th2-зависимый ответ (например, паразитарные инфекции, продукция мукозальных и гуморальных антител).

Инфекции HTLV приводят к оппортунистическим инфекциям, вызывающим бронхоэктазы, дерматит и суперинфекции *Staphylococcus* spp. и *Strongyloides* spp., что приводит к гибели от полимикробного сепсиса. Инфекция HTLV также может приводить непосредственно к взрослому Т-клеточному лейкозу/лимфоме и прогрессирующей демиелинизирующей болезни верхнего двигательного нейрона, известной как KAM/TSP. Выведение латентных инфекций HTLV может иметь значительную клиническую пользу. Молекулы антител против PD-L1 можно комбинировать с общепринятыми способами лечения инфекций HTLV для получения терапевтического преимущества.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой инфекцию вирусом папилломы человека (HPV). HPV в основном поражает кератиноциты и возникает в двух формах: кожной и генитальной. Полагают, что передача происходит посредством прямого контакта и/или половой активности. Как кожная, так и генитальная, инфекция HPV могут приводить к бородавкам и латентным инфекциям, и, иногда, рецидивирующим инфекциям, которые контролируются иммунитетом хозяина, который контролирует симптомы и блокирует появление бородавок, но оставляет хозяина способным передавать инфекцию другим людям.

Инфекция HPV также может приводить к определенным злокачественным опухолям, таким как рак шейки матки, анального канала, женских наружных половых органов, полового члена и ротоглотки. В настоящее время отсутствуют известные способы лечения инфекции HPV, однако текущим способом лечения является местное применение имиквимода, который стимулирует атаку иммунной системой пораженной области. Выведение латентных инфекций HPV может иметь значительную клиническую пользу. Антитела против PD-L1 по изобретению можно комбинировать с общепринятыми способами лечения инфекций HPV для получения терапевтического преимущества.

Бактериальные инфекции.

Некоторые примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по изобретению, включают возбудителей сифилиса, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и гонококки, клебсиеллы, протеи, серрации, псевдомонады, легионеллы, возбудители дифтерии, сальмонеллы, бациллы, возбудители холеры, возбудители столбняка, возбудители ботулизма, возбудители сибирской язвы, возбудители чумы, возбудители лептоспироза и возбудители болезни Лайма. Молекулы антител против PD-L1 можно использовать в комбинации с существующими способами лечения вышеупомянутых инфекций. Например, способы лечения сифилиса включают пенициллин (например, пенициллин G), тетрациклин, доксицилин, цефтриаксон и азитромицин.

Болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*, передается человеку через укусы клещей. Заболевание первоначально проявляется в виде локализованной сыпи, за которой следуют гриппоподобные симптомы, включая недомогание, лихорадку, головную боль, скованность мышц шеи и боль в суставах. Более поздние проявления могут включать мигрирующий и полиартикулярный артрит, вовлечение нервной системы и сердца с параличом черепных нервов и радикулопатией, миокардитом и аритмиями. Некоторые случаи болезни Лайма становятся персистирующими, вызывая необратимое повреждение, аналогичное третичному сифилису. Современные способы терапии болезни Лайма включают в основном введение антибиотиков. Устойчивые к антибиотикам штаммы можно лечить гидроксихлороквином или метотрексатом. Рефрактерных к антибиотикам пациентов с нейропатической болью можно лечить габапентином. Миноциклин может быть полезным при поздней/хронической болезни Лайма с неврологическими или другими воспалительными проявлениями.

Другие формы боррелиоза, такие как формы, возникающие в результате инфекции *B. recurrentis*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parikeri*, *B. hispanica*, *B. duttonii* и *B. persica*, а также лептоспироз (например, *L. interrogans*), как правило, разрешаются самопроизвольно, если титры в крови не достигают концентрации, вызывающей внутрипеченочную обструкцию.

Грибы и паразиты.

Некоторые примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по изобретению, включают *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, и т.д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Некоторые примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами, описанными в настоящем описании, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nipposstrongylus brasiliensis*.

Дополнительные комбинированные способы терапии.

В рамках настоящего изобретения предусматриваются комбинации молекул антител против PD-L1 с одним или несколькими вторыми терапевтическими средствами. Многие из комбинаций в этом разделе являются пригодными для лечения злокачественной опухоли, однако также описаны другие показания. Данный раздел сфокусирован на комбинациях молекул антител против PD-L1, необязательно с одним или несколькими иммуномодуляторами (например, молекула антитела против TIM-3, молекула антитела против LAG-3 или молекула антитела против PD-L1), с одним или несколькими средствами, описанными в табл. 6. В комбинациях, описанных ниже, в одном варианте осуществления молекула антитела против PD-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 195; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 5; и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3; и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 12, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 11 или SEQ ID NO: 14.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором РКС сотрастаурином (соединение A1) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2005/039549, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор РКС представляет собой сотрастаурин (соединение A1) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2005/039549. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с сотрастаурином (соединение A1) или соединением, как описано в публикации РСТ № WO 2005/039549, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, меланома, неходжкинская лимфома, воспалительное заболевание кишечника, отторжение трансплантата, офтальмологическое нарушение или псориаз.

В определенных вариантах осуществления сотрастаурин (соединение A1) вводят в дозе прибли-

тельно от 20 до 600 мг, например, от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 450 мг, приблизительно от 100 до 400 мг, приблизительно от 150 до 350 мг или приблизительно от 200 до 300 мг, например приблизительно 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500 или 600 мг.

Схема дозирования может варьироваться, например, от введения раз в двое суток до введения каждые сутки, два раза или три раза в сутки.

В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором BCR-ABL TASNIGNA (соединение A2 или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2004/005281), для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор BCR-ABL представляет собой TASNIGNA или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2004/005281. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с TASNIGNA (соединение A2) или соединением, как описано в публикации PCT № WO 2004/005281, для лечения нарушения, такого как лимфоцитарный лейкоз, болезнь Паркинсона, неврологическая злокачественная опухоль, меланома, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, рак ободочной и прямой кишки, миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CML), рак головы и шеи или легочная гипертензия.

В одном варианте осуществления ингибитор BCR-ABL или TASNIGNA вводят в дозе приблизительно 300 мг (например, два раза в сутки, например, для вновь диагностированного Ph⁺ CML-CP) или приблизительно 400 мг, например, два раза в сутки, например, для резистентного или нетолерантного Ph⁺ CML-CP и CML-AP). Ингибитор BCR-ABL или соединение A2 вводят в дозе приблизительно 300-400 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором HSP90, таким как 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид (соединение A3) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/060937 или WO 2004/072051, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор HSP90 представляет собой 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид (соединение A3) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/060937 или WO 2004/072051. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамидом (соединение A3) или соединением, как описано в публикации PCT № WO 2010/060937 или WO 2004/072051, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, множественная миелома, немелкоклеточный рак легкого, лимфома, рак желудка, рак молочной железы, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, рак поджелудочной железы, рак ободочной и прямой кишки, солидная опухоль или гемопоэтическое нарушение.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором PI3K и/или mTOR дактолисибом (соединение A4) или 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-оном (соединение A41) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2006/122806, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K и/или mTOR представляет собой дактолисиб (соединение A4), 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-он (соединение A41) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2006/122806. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с дактолисибом (соединение A4), 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидро-имидазо[4,5-с]хинолин-2-оном (соединение A41) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2006/122806, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, рак предстательной железы, лейкоз (например, лимфоцитарный лейкоз), рак молочной железы, злокачественная опухоль головного мозга, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак почки, солидная опухоль, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак или рак печени.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором FGFR 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилмочевинной (соединение A5) или соединением, описанным в патенте США 8552002, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилмочевину (соединение A5) или соединение, описанное в патенте США 8552002. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в

комбинации с соединением А5 или соединением, как описано в US 8552002, для лечения нарушения, такого как рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, гематологическая злокачественная опухоль или солидная опухоль.

В одном варианте осуществления ингибитор FGFR или 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилмочевину (соединение А5) вводят в дозе приблизительно 100-125 мг (например, в сутки), например, приблизительно 100 мг или приблизительно 125 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором PI3K бупарлисибом (соединение А6) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/084786, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой бупарлисиб (соединение А6) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/084786. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с бупарлисибом (соединение А6) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/084786, для лечения нарушения, такого как рак предстательной железы, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак предстательной железы, рак желудка, рак поджелудочной железы, эндокринная злокачественная опухоль, лейкоз, рак яичника, меланома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак женской репродуктивной системы, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, рак ободочной и прямой кишки, мультиформная глиобластома (GBM), солидная опухоль, лейкоз, неходжкинская лимфома, гемопоэтическое нарушение или рак головы и шеи.

В одном варианте осуществления ингибитор PI3K или бупарлисиб (соединение А6) вводят в дозе приблизительно 100 мг (например, в сутки).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором FGFR 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамином (соединение А7) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2009/141386, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамином (соединение А7) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2009/141386. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамином (соединение А7) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2009/141386, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, характеризующаяся ангиогенезом, злокачественная опухоль рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак или гематологическая злокачественная опухоль.

В одном варианте осуществления ингибитор FGFR или 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамином (соединение А7) вводят в дозе например, от приблизительно 3 мг до приблизительно 5 г, более предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 1,5 г на индивидуума в сутки, необязательно разделенной на 1-3 отдельных дозы, которые могут иметь, например, одинаковый размер.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором PI3K (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамином (соединение А8) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2010/029082, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамином (соединение А8) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2010/029082. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамином (соединение А8) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2010/029082, для лечения нарушения, такого как рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак предстательной железы, эндокринная злокачественная опухоль, рак яичника, меланома, рак мочевого пузыря, рак женской половой системы, рак ободочной и прямой кишки, мультиформная глиобластома (GBM), рак желудка, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, солидная опухоль, лейкоз, неходжкинская лимфома; или нарушение гемопоэза, и рак головы и шеи.

В одном варианте осуществления ингибитор PI3K или (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-

метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (соединение A8) вводят в дозе приблизительно 150-300, 200-300, 200-400 или 300-400 мг (например, в сутки), например, приблизительно 200, 300 или 400 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором цитохрома P450 (например, ингибитор CYP17) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/149755, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор цитохрома P450 (например, ингибитор CYP17) представляет собой соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/149755. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/149755, для лечения рака предстательной железы.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором HDM2 (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r,4S)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-оном (соединение A10) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/076786, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор HDM2 представляет собой (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r,4S)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он (соединение A10) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2011/076786. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r,4S)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-оном (соединение A10) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/076786, для лечения нарушения, такого как солидная опухоль.

В одном варианте осуществления ингибитор HDM2 или (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r,4S)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он (соединение A10) вводят в дозе приблизительно от 400 до 700 мг, например, вводят три раза в неделю, две 2 недели с введением и одну неделю без введения. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 400, 500, 600 или 700 мг; приблизительно 400-500, 500-600 или 600-700 мг, например, с введением три раза в неделю.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с хелатирующим железо агентом деферасироксом (также известным как EXJADE; соединение A11) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 1997/049395, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления хелатирующий железо агент представляет собой деферасирокс или соединение, описанное в публикации PCT № WO 1997/049395. В одном варианте осуществления хелатирующий железо агент представляет собой деферасирокс (соединение A11). В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с деферасироксом (соединение A11) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 1997/049395, для лечения перегрузки железом, гемохроматоза или миелодисплазии.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором ароматазы лектрозолом (также известным как FEMARA; соединение A12) или соединением, описанным в US 4978672, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор ароматазы представляет собой лектрозол (соединение A12) или соединение, описанное в патенте США 4978672. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с лектрозолом (соединение A12) или соединением, описанным в патенте США 4978672, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, лейомиосаркома, рак эндометрия, рак молочной железы, рак женской репродуктивной системы или гормональный дефицит.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором PI3K, например, общим ингибитором PI3K (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиридин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-оном (соединение A13) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/124826, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиридин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-он (соединение A13) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/124826. В одном варианте

осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-оном (соединение A13) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/124826, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или распространенная солидная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором p53 и/или взаимодействия p53/Mdm2 (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-оном (соединение A14) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/111105 для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор p53 и/или взаимодействия p53/Mdm2 представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (соединение A14) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/111105. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-оном (соединение A14) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/111105, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или саркома мягких тканей.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором тирозинкиназы CSF-1R 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамидом (соединение A15) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2005/073224, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор тирозинкиназы CSF-1R представляет собой 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (соединение A15) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2005/073224. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамидом (соединение A15) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2005/073224, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с индуктором апоптоза и/или ингибитором ангиогенеза, таким как иматиниба мезилат (также известный как GLEEVEC; соединение A16), или соединением, описанным в публикации PCT № WO 1999/003854, для лечения нарушения, например, описанного нарушения. В одном варианте осуществления индуктор апоптоза и/или ингибитор ангиогенеза представляет собой иматиниба мезилат (соединение A16) или соединение, описанное в публикации PCT № WO1999/003854. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с иматиниба мезилатом (соединение A16) или соединением, описанным в публикации PCT № WO1999/003854, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, множественная миелома, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, лимфома, рак желудка, меланома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, рак ободочной и прямой кишки, мультиформная глиобластома, рак печени, рак головы и шеи, астма, рассеянный склероз, аллергия, деменция альцгеймеровского типа, боковой амиотрофический склероз или ревматоидный артрит.

В определенных вариантах осуществления иматиниба мезилат (соединение A16) вводят в дозе приблизительно от 100 до 1000 мг, например приблизительно от 200 до 800 мг, приблизительно от 300 до 700 мг или приблизительно от 400 до 600 мг, например приблизительно 200, 300, 400, 500, 600 или 700 мг. Схема дозирования может варьироваться от, например, раза в двое суток до раза в сутки, двух или трех раз в сутки. В одном варианте осуществления иматиниба мезилат вводят в пероральной дозе приблизительно от 100 до 600 мг каждые сутки, например приблизительно 100, 200, 260, 300, 400 или 600 мг каждые сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, антитело как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором JAK 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамидом (соединение A17) или его дигидрохлоридом или с соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/070514, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид (соединение A17) или его дигидрохлорид, или соединение, описанное в

публикации РСТ № WO 2007/070514. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил) имидазо [1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамидом (соединение A17) или его дигидрохлоридом, или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/070514, для лечения нарушения, такого как солидная опухоль, например, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), мультиформная глиобластома (GBM), рак почки, рак печени, рак желудка, рак ободочной и прямой кишки, миелоидный лейкоз, гематологическая злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание, неходжкинская лимфома или тромбоцитемия. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая мутацию с-MET (например, мутацию с-MET или амплификацию с-MET).

В определенных вариантах осуществления соединение A17 вводят в пероральной дозе приблизительно от 100 до 1000 мг, например приблизительно от 200 до 900 мг, приблизительно от 300 до 800 мг или приблизительно от 400 до 700 мг, например приблизительно 400, 500 или 600 мг. Схема дозирования может варьироваться от, например, от раза в двое суток до раза в сутки, два или три раза в сутки. В одном варианте осуществления соединения A17 вводят в пероральной дозе приблизительно от 400 до 600 мг два раза в сутки.

В одном варианте осуществления ингибитор JAK или 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид (соединение A17) или его дигидрохлорид вводят в дозе приблизительно 400-600 мг (например, в сутки), например, приблизительно 400, 500 или 600 мг или приблизительно 400-500 или 500-600 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором JAK руксолитиниба фосфатом (также известным как JAKAFI; соединение A18) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/070514, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой руксолитиниба фосфат (соединение A18) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/070514. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с руксолитиниба фосфатом (соединение A18) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/070514, для лечения нарушения, такого как рак предстательной железы, лимфоцитарный лейкоз, множественная миелома, лимфома (например, неходжкинская лимфома), рак легкого, лейкоз (например, миелоидный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз), кахексия, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, ревматоидный артрит, псориаз, рак ободочной и прямой кишки, миелоидный лейкоз, гематологическая злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание, неходжкинская лимфома или тромбоцитемия. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая мутацию JAK. В некоторых вариантах осуществления мутация JAK представляет собой мутацию V617F JAK2.

В одном варианте осуществления ингибитор JAK или руксолитиниба фосфат (соединение A18) вводят в дозе приблизительно 15-25 мг, например, два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 15, 20 или 25 мг или приблизительно 15-20 или 20-25 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором деацетилазы (DAC) панобино-статом (соединение A19) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2014/072493, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор DAC ингибитор представляет собой панобино-стат (соединение A19) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2014/072493. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с панобино-статом (соединение A19), соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2014/072493, для лечения нарушения, такого как мелкоклеточный рак легкого, рак дыхательных путей/рак грудной полости, рак предстательной железы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, рак кости, немелкоклеточный рак легкого, эндокринная злокачественная опухоль, лимфома, неврологическая злокачественная опухоль, лейкоз, ВИЧ/СПИД, иммунное нарушение, отторжение трансплантата, рак желудка, меланома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак ободочной и прямой кишки, мультиформная глиобластома, миелоидный лейкоз, гематологическая злокачественная опухоль, рак почки, неходжкинская лимфома, рак головы и шеи, множественная миелома, миелодиспластический синдром, лимфома (например, неходжкинская лимфома) или лейкоз (например, миелоидный лейкоз), нарушения гемопоэза или рак печени.

В одном варианте осуществления ингибитор DAC или панобино-стат (соединение A19) вводят в дозе приблизительно 20 мг (например, в сутки).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором одного или нескольких из цитохрома P450 (например, 11B2), альдостерона или ангиогенеза, осилдростатом (соединение A20) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/024945, для лечения нарушения, например, на-

рушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор одного или нескольких из цитохрома P450 (например, 11B2), альдостерона или ангиогенеза, представляет собой осилодростат (соединение A20) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/024945. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с осилодростатом (соединение A20) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/024945, для лечения нарушения, такого как синдром Кушинга, гипертензия, или для терапии сердечной недостаточности.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором IAP, (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамидом (соединение A21) или соединением, описанным в US 8552003, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор IAP представляет собой (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид (соединение A21) или соединение, описанное в патенте США 8552003. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамидом (соединение A21) или соединением, описанным в патенте США 8552003, для лечения нарушения, такого как множественная миелома, рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы или гемопоэтическое нарушение.

В одном варианте осуществления ингибитор IAP или (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид (соединение A21) или соединение, описанное в US 8552003, вводят в дозе приблизительно 1800 мг, например, один раз в неделю. В одном варианте осуществления соединение A21 вводят в дозе (например, пероральной дозе) приблизительно 10-3000 мг, например, приблизительно 20-2400 мг, приблизительно 50-1800 мг, приблизительно 100-1500 мг, приблизительно 200-1200 мг, приблизительно 300-900 мг, например, приблизительно 600 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 2100 мг или приблизительно 2400 мг. В одном варианте осуществления соединение A21 вводят один раз в неделю или один раз в две недели.

В одном варианте осуществления при комбинированной терапии соединение A21 вводят перорально. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, вводят, например, внутривенно, по меньшей мере через одни, двое, трое, четверо, пятеро, шестеро или семеро суток, например, через трое суток после введения соединения A21, например, перорально. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, вводят, например, внутривенно, по меньшей мере за одни, двое, трое, четверо, пятеро, шестеро или семеро суток, например, за трое суток, до введения соединения A21, например, перорально. В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, вводят, например, внутривенно, в течение тех же суток, что и соединение A21, например, вводимое перорально.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором Smoothened (SMO), сонидегиба фосфатом (соединение A22), (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пропан-2-олом (соединение A25) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/131201 или WO 2010/007120 для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор SMO представляет собой сонидегиба фосфат (соединение A22), (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пропан-2-ол (соединение A25) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/131201 или WO 2010/007120. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с сонидегиба фосфатом (соединение A22), (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пропан-2-олом (соединение A25) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/131201 или WO 2010/007120, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, медуллобластома, мелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, базально-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы или воспаление.

В определенных вариантах осуществления сонидегиба фосфат (соединение A22) вводят в дозе приблизительно от 20 до 500 мг, например приблизительно от 40 мг до 400 мг, приблизительно от 50 мг до 300 мг или приблизительно от 100 мг до 200 мг, например, приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг. Схема дозирования может варьироваться от, например, от раза в двое суток до раза в сутки, двух или трех раз в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против TIM-3, например, молекулу антитела против TIM-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором Alk церитинибом (также из-

вестный как ZYKADIA; соединение A23) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/131201 для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор Alk представляет собой церитиниб (соединение A23) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/131201. В одном варианте осуществления молекулу антитела против TIM-3 используют в комбинации с церитинибом (соединение A23) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/131201, для лечения нарушения, такого как немелкоклеточный рак легкого или солидные опухоли, например, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), лимфома (например, анапластическая крупноклеточная лимфома или неходжкинская лимфома), воспалительная миофибробластная опухоль (ИМТ) или нейробластома. В некоторых вариантах осуществления NSCLC представляет собой NSCLC стадии IIIA или IV, или рецидивирующую локально распространенную или метастазирующую NSCLC. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль (например, рак легкого, лимфома, воспалительная миофибробластная опухоль или нейробластома) имеет или идентифицирована как имеющая перестройку или транслокацию ALK, например, слияние ALK. В одном варианте осуществления слияние ALK представляет собой слияние EML4-ALK, например, слияние EML4-ALK, описанное в настоящем описании. В другом варианте осуществления слияние ALK представляет собой слияние ALK-ROS1. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет прогрессирование на или является резистентной или толерантной к ингибитору ROS1 или ингибитору ALK, например, ингибитору ALK, отличному от соединения A23. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет прогрессирование на или является резистентной или толерантной к кризотинибу. В одном варианте осуществления индивидуум является ALK-наивным пациентом, например, пациентом-человеком. В другом варианте осуществления индивидуум представляет собой пациента, например, пациента-человека, которого ранее лечили ингибитором ALK. В другом варианте осуществления индивидуум представляет собой пациента, например, пациента-человека, которого ранее лечили соединением A23.

В одном варианте осуществления соединение A23 и молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, вводят ALK-наивному пациенту. В другом варианте осуществления соединение A23 и молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, вводят пациенту, которого ранее лечили ингибитором ALK. В другом варианте осуществления соединение A23 и молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, вводят пациенту, которого ранее лечили соединением A23.

В одном варианте осуществления ингибитор Alk или церитиниб (соединение A23) вводят в дозе приблизительно 750 мг, например, один раз в сутки.

В определенных вариантах осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно от 100 до 1000 мг, например приблизительно от 150 до 900 мг, приблизительно от 200 до 800 мг, приблизительно от 300 до 700 мг, или приблизительно от 400 до 600 мг, например приблизительно 150, 300, 450, 600 или 750 мг. В определенном варианте осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно 750 мг или менее, например, приблизительно 600 мг или менее, например, приблизительно 450 мг или менее. В определенных вариантах осуществления соединение A23 вводят с приемом пищи. В других вариантах осуществления дозу вводят натощак. Схема дозирования может варьироваться, например, от раза в двое суток до раза в сутки, двух или трех раз в сутки. В одном варианте осуществления соединение A23 вводят каждые сутки. В одном варианте осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно от 150 до 750 мг в сутки, либо с приемом пищи, либо натощак. В одном варианте осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно 750 мг в сутки в состоянии натощак. В одном варианте осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно 750 мг в сутки посредством капсулы или таблетки. В другом варианте осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно 600 мг в сутки посредством капсулы или таблетки. В одном варианте осуществления соединение A23 вводят в пероральной дозе приблизительно 450 мг с сутки посредством капсулы или таблетки.

В одном варианте осуществления соединение A23 вводят в дозе приблизительно 450 мг и ниволумаб вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг. В другом варианте осуществления доза соединения A23 составляет 600 мг и доза ниволумаба составляет 3 мг/кг. В одном варианте осуществления соединение A23 вводят с маложирной пищей.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором JAK и/или CDK4/6-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединение A24) или соединением, описанным в патенте США 8415355 или патенте США 8685980 для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор JAK и/или CDK4/6 представляет собой 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (соединение A24) или соединение, описанное в патенте США 8415355 или патенте США 8685980. В одном

варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединение A24) или соединением, описанным в US 8415355 или US 8685980, для лечения нарушения, такого как лимфома, неврологическая злокачественная опухоль, меланома, рак молочной железы или солидная опухоль, например, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

В одном варианте осуществления ингибитор JAK и/или CDK4/6 или 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (соединение A24) вводят в дозе приблизительно 200-600 мг, например, в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 200, 300, 400, 500 или 600 мг или приблизительно 200-300, 300-400, 400-500 или 500-600 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором рецептора пролактина (PRLR), молекулой моноклонального антитела человека (соединение A26), как описано в патенте США 7867493, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор PRLR представляет собой моноклональное антитело человека (соединение A26), описанное в US № 7867493. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с молекулой моноклонального антитела человека (соединение A26), описанной в патенте США 7867493, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, рак предстательной железы или рак молочной железы. Иллюстративные антитела против PRLR, описанные в US 7867493, включают

chXHA.06.642, chXHA.06.275, he.06,642-1, he.06,642-2, he.06,275-1, he.06,275-2, he.06,275-3, he.06,275-4, XPA.06,128, XPA.06,129, XPA.06,130, XPA.06,131, XPA.06,141, XPA.06,147, XPA.06,148, XPA.06,158, XPA.06,159, XPA.06,163, XPA.06,167, XPA.06,171, XPA.06,178, XPA.06,181, XPA.06,192, XPA.06,202, XPA.06,203, XPA.06,206, XPA.06,207, XPA.06,210, XPA.06,212, XPA.06,217, XPA.06,219, XPA.06,229, XPA.06,233, XPA.06,235, XPA.06,239, XPA.06,145, XHA.06.567, XHA.06.642, XHA.06.983, XHA.06.275, XHA.06.189 или XHA.06.907.

В некоторых вариантах осуществления соединение A26 представляет собой выделенное антитело, которое связывает внеклеточный домен PRLR и содержит (а) определяющие комплементарность области (CDR), расположенные в положениях 24-38, положениях 54-60 и положениях 93-101 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 88, как описано в US 7867493; и (b) CDR, расположенные в положениях 31-35, положениях 50-66 и 99-113 SEQ ID NO: 90, как описано в US 7867493.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором PIM-киназы N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамидом (соединение A27) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/026124, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор PIM-киназы представляет собой N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамид (соединение A27) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/026124. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамидом (соединение A27) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/026124, для лечения нарушения, такого как множественная миелома, миелодиспластический синдром, миелоидный лейкоз или неходжкинская лимфома.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором передачи сигнала Wnt 2-(2',3'-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиперазин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамидом (соединение A28) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/101849, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор передачи сигнала Wnt представляет собой 2-(2',3'-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиперазин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение A28) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/101849. В одном варианте осуществления ингибитор передачи сигнала Wnt представляет собой 2-(2',3'-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиперазин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение A28). В одном варианте осуществления а PD-L1 молекулу антитела используют в комбинации с 2-(2',3'-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-

ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамидом (соединение A28) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/101849, для лечения нарушения, такого как солидная опухоль (например, рак головы и шеи, плоскоклеточная карцинома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы или рак толстого кишечника).

В определенных вариантах осуществления 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение A28) вводят в дозе приблизительно от 1 до 50 мг, например приблизительно от 2 до 45 мг, приблизительно от 3 до 40 мг, приблизительно от 5 до 35 мг, от 5 до 10 мг или приблизительно от 10 до 30 мг, например приблизительно 2, 5, 10, 20, 30 или 40 мг. Схема дозирования может варьироваться от, например, от раза в двое суток до раза в сутки, двух или трех раз в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором BRAF энкорафенибом (соединение A29) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/025927, для лечения нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб (соединение A29) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2011/025927. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с энкорафенибом (соединение A29) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/025927, для лечения нарушения, такого как рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), меланома (например, распространенная меланома), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы) или рак ободочной и прямой кишки.

В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая мутацию BRAF (например, мутацию V600E BRAF), BRAF дикого типа, KRAS дикого типа или активирующую мутацию KRAS. Злокачественная опухоль может находиться на ранней, промежуточной или поздней стадии.

В одном варианте осуществления ингибитор BRAF или энкорафениб (соединение A29) вводят в дозе приблизительно 200-300, 200-400 или 300-400 мг, например, в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 200, приблизительно 300 или приблизительно 400 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором CDK4/6 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединение A30) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/101409, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (соединение A30) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2011/101409. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединение A30) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/101409, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, лимфома из клеток мантийной зоны, липосаркома, немелкоклеточный рак легкого, меланома, плоскоклеточный рак пищевода или рак молочной железы.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором HER3, соединением A31 или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2012/022814, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор HER3 представляет собой соединение A31 или соединение, описанное в публикации PCT WO 2012/022814. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с соединением A31 или соединением, описанным в публикации PCT WO 2012/022814, для лечения нарушения, такого как рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточная карцинома, рак желудка, рак молочной железы (например, метастазирующий рак молочной железы) или рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак.

В некоторых вариантах осуществления соединение A31 представляет собой молекулу моноклонального антитела человека. В некоторых вариантах осуществления соединение A31 представляет собой моноклональное антитело против HER3 или его антигенсвязывающий фрагмент, который содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 CDR согласно Kabat или Chothia, VH и/или VL, любого из антител, представленных в табл. 1 U.S. 8735551. В одном варианте осуществления моноклональное антитело против HER3 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH SEQ ID NO: 141 и VL SEQ ID NO: 140, как описано в U.S. 8735551.

В одном варианте осуществления ингибитор HER3 или соединение A31 вводят в дозе приблизительно 3, 10, 20 или 40 мг/кг, например, один раз в неделю (QW). В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 3-10, 10-20 или 20-40 мг/кг.

рых вариантах осуществления ингибитор М-CSF или соединение А33 вводят в средней дозе приблизительно 10 мг/кг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором MEK, биниметинибом (соединение А34) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2003/077914, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор MEK представляет собой биниметиниб (соединение А34) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2003/077914. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с биниметинибом (соединение А34) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2003/077914, для лечения нарушения, такого как немелкоклеточный рак легкого, полисистемное генетическое нарушение, меланома, рак яичника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, гематологическая злокачественная опухоль или почечно-клеточная карцинома, мультисистемное генетическое расстройство, рак желудка, рак ободочной и прямой кишки, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, ревматоидный артрит или рак ободочной и прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет или идентифицирована как имеющая мутацию KRAS.

В одном варианте осуществления ингибитор MEK или биниметиниб (соединение А34) вводят в дозе приблизительно 45 мг, например, два раза в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором одного или нескольких из c-KIT, высвобождения гистамина, Flt3 (например, FLK2/STK1) или PKC мидостаурином (соединение А35) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2003/037347, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой мидостаурин (соединение А35) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2003/037347. В одном варианте осуществления ингибитор одного или нескольких из c-KIT, высвобождения гистамина, Flt3 (например, FLK2/STK1) или PKC представляет собой мидостаурин. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с мидостаурином (соединение А35) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2003/037347, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, рак ободочной и прямой кишки, миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, связанная со старением дегенерация желтого пятна, диабетическое осложнение или дерматологическое нарушение.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором TOR (например, ингибитор mTOR) эверолимусом (также известным как AFINITOR; соединение А36) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2014/085318, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор TOR представляет собой эверолимус (соединение А36) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2014/085318. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с эверолимусом (соединение А36) для лечения нарушения, такого как интерстициальное заболевание легких, мелкоклеточный рак легкого, рак дыхательных путей/рак грудной полости, рак предстательной железы, множественная миелома, саркома, связанная со старением дегенерация желтого пятна, рак кости, туберозный склероз, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC с плоскоклеточной и/или неплоскоклеточной гистологией)), меланома (например, распространенная меланома), рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, рак предстательной железы, гематологическая злокачественная опухоль, например, лимфома или лейкоз, эндокринная злокачественная опухоль, лимфома, неврологические нарушения, астроцитома, рак шейки матки, неврологическая злокачественная опухоль, лейкоз, иммунные нарушения, отторжение трансплантата, рак желудка, меланома, эпилепсия, рак молочной железы или рак мочевого пузыря.

В одном варианте осуществления ингибитор TOR или эверолимус (соединение А36) вводят в дозе приблизительно 2,5-20 мг/сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 2,5, 5, 10 или 20 мг/сутки, например, приблизительно 2,5-5, 5-10 или 10-20 мг/сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором одного или нескольких из VEGFR-2, PDGFR-бета, KIT или Raf-киназы С 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амином (соединение А37) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/030377, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор одного или нескольких из VEGFR-2, PDGFR-бета, KIT или Raf-киназы С представляет собой 1-метил-5-((2-(5-

(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соединение A37) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/030377. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амином (соединение A37) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2007/030377, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, меланома или солидная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с агонистом соматостатина и/или ингибитором высвобождения гормона роста, пасиреотида диаспартатом (также известным как SIGNIFOR; соединение A38) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2002/010192 или патенте США № 7473761 для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления агонист соматостатина и/или ингибитор высвобождения гормона роста представляет собой пасиреотида диаспартат (соединение A38) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2002/010192 или патенте США № 7473761. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с пасиреотида диаспартатом (соединение A38) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2002/010192 или патенте США № 7473761, для лечения нарушения, такого как рак предстательной железы, эндокринная злокачественная опухоль, неврологическая злокачественная опухоль, рак кожи (например, меланома), рак поджелудочной железы, рак печени, синдром Кушинга, желудочно-кишечное нарушение, акромегалия, нарушение печени и желчных путей или цирроз печени.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с модулятором передачи сигнала и/или ингибитором ангиогенеза, довитинибом (соединение A39) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2009/115562, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления модулятор передачи сигнала и/или ингибитор ангиогенеза представляет собой довитиниб (соединение A39) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2009/115562. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с довитинибом (соединение A39) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2009/115562, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, злокачественная опухоль дыхательных путей/злокачественная опухоль грудной полости, множественная миелома, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, эндокринная злокачественная опухоль или неврологическое генетическое нарушение.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором EGFR (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамидом (соединение A40) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2013/184757, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор EGFR представляет собой (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2013/184757. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамидом (соединение A40) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2013/184757, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, например, солидная опухоль, например, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)).

В одном варианте осуществления ингибитор EGFR или (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) вводят в дозе 150-250 мг, например, в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 150, 200 или 250 мг или приблизительно 150-200 или 200-250 мг. В определенных вариантах осуществления соединение A40 вводят в пероральной дозе приблизительно 50-500 мг, например приблизительно от 100 до 400 мг, приблизительно от 150 до 350 мг или приблизительно от 200 до 300 мг, например, приблизительно 100, 150 или 200 мг. Схема дозирования может варьироваться, например, от раза в двое суток до раза в сутки, двух раз или трех раз в сутки. В одном варианте осуществления соединение A40 вводят в пероральной дозе приблизительно от 100 до 200 мг, например приблизительно 150 мг, один раз в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором ALK N⁶-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N⁴-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразолол[3,4-

d]пиримидин-4,6-диамином (соединение A42) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2008/073687, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор ALK представляет собой N⁶-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N⁴-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин (соединение A42) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2008/073687. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с N⁶-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N⁴-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамином (соединение A42) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2008/073687, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), немелкоклеточная карцинома легких (NSCLC) или нейробластома.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором IGF-1R 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиэтана 1,1-диоксидом (соединение A43), 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединение A44) или 5-хлор-N²-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединение A45) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2010/002655, для лечения нарушения, например, описанного нарушения. В одном варианте осуществления ингибитор IGF-1R представляет собой 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиэтана 1,1-диоксид (соединение A43), 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин (соединение A44), 5-хлор-N²-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин (соединение A45) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2010/002655. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиэтана 1,1-диоксидом (соединение A43), 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединение A44), 5-хлор-N²-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N⁴-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединение A45) или соединением, описанным в публикации РСТ № WO 2010/002655, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или саркома.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором Р-гликопротеина 1 вальсподаром (также известным как AMDRAY; соединение A46) или соединением, описанным в EP 296122, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор Р-гликопротеина 1 представляет собой вальсподар (соединение A46) или соединение, описанное в EP 296122. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с вальсподаром (соединение A46) или соединением, описанным в EP 296122, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или устойчивая к лекарственным средствам опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с одним или несколькими из ингибитора VEGFR, ваталаниба сукцината (соединение A47) или соединения, описанного в EP 296122, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор VEGFR представляет собой ваталаниба сукцинат (соединение A47) или соединение, описанное в EP 296122. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с ваталаниба сукцинатом (соединение A47) или соединением, описанным в EP 296122, для лечения злокачественной опухоли.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором IDH или соединением, описанным в WO 2014/141104, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор IDH представляет собой соединение A48 или соединение, описанное в публикации РСТ № WO2014/141104. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с соединением A48 или соединением, описанным в WO 2014/141104, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором BCL-ABL, (R)-N-(4-(хлордифторметокси)фенил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-5-ил)никотинамидом (со-

единение A49), или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/171639, WO 2013/171640, WO 2013/171641 или WO 2013/171642, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор BCL-ABL представляет собой соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/171639, WO 2013/171640, WO 2013/171641 или WO 2013/171642. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с (R)-N-(4-(хлордифторметокси)фенил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-5-ил)никотинамидом (соединение A49) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/171639, WO 2013/171640, WO 2013/171641 или WO 2013/171642, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с ингибитором c-RAF или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2014/151616, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления ингибитор c-RAF представляет собой соединение A50 или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/151616. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с соединением A50 или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2014/151616, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими иммуномодуляторами, используют в комбинации с конкурентным ингибитором ERK1/2 ATP или соединением, описанным в международной патентной заявке № PCT/US2014/062913, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления конкурентный ингибитор ERK1/2 ATP представляет собой соединение A51 или соединение, описанное в международной патентной заявке № PCT/US2014/062913 или в публикации PCT № WO 2015/066188. В одном варианте осуществления молекулу антитела против PD-L1 используют в комбинации с соединением A51 или соединением, описанным в международной патентной заявке № PCT/US2014/062913 или в публикации PCT № WO2015/066188, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации с одним или несколькими средствами, выбранными из соединения A8, соединения A17, соединения A23, соединения A24, соединения A27, соединения A29 и соединения A33.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против PD-L1 вводят в комбинации со средством против злокачественной опухоли, имеющим известную активность в анализе с иммунными клетками, например, в одном или нескольких из анализа huMLR, анализа пролиферации Т-клеток и анализа пролиферации В-клеток. Иллюстративные способы анализа описаны ниже. Исходя из этого анализа, для каждого исследуемого средства можно вычислять IC₅₀. В вариантах осуществления средство против злокачественной опухоли имеет IC₅₀, например, 0-1 мкМ, 1-4 мкМ или более 4 мкМ, например, 4-10 мкМ или 4-20 мкМ. В вариантах осуществления второе лекарственное средство выбрано из одного или нескольких из: соединения A9, соединения A16, соединения A17, соединения A21, соединения A22, соединения A25, соединения A28, соединения A48 и соединения 49.

В некоторых вариантах осуществления соединение A28 (или соединение, родственное соединению A28) вводят в дозе приблизительно 5-10 или 10-30 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A22 (или соединение, родственное соединению A22) вводят в дозе приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A17 (или соединение, родственное соединению A17) вводят в дозе приблизительно 400-600 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A16 (или соединение, родственное соединению A16) вводят в дозе приблизительно 400-600 мг п/о в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение A29 (или соединение, родственное соединению A29) вводят в дозе приблизительно 200-400 или 300-400 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A24 (или соединение, родственное соединению A24) вводят в дозе приблизительно 200-600 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A23 (церитиниб) (или соединение, родственное церитинибу) вводят в дозе приблизительно 750 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение A8 (или соединение, родственное соединению A8) вводят в дозе приблизительно 200-400 или 300-400 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A5 (или соединение, родственное соединению A5) вводят в дозе приблизительно 100-125 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A6 (или соединение, родственное соединению A6) вводят в дозе приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A1 (или соединение, родственное соединению A1) вводят в дозе приблизительно 200-300 или 200-600 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A40 (или соединение, родственное соединению A40) вводят в дозе приблизительно 150-250 мг. В вариантах осуществления соединение A10 (или соединение, родственное соединению A10) вводят в дозе приблизительно от 400 до 700 мг, например, вводят три раза в неделю, с введением в течение 2 недель и одной неделей без введения. В вариантах осуществления ингибитор BCR-ABL ингибитор вводят в дозе приблизительно 20 мг bid-80 мг bid.

Ниже приведен иллюстративный анализ huMLR и анализ пролиферации В- или Т-клеток.

Реакция смешанных лимфоцитов человека.

Реакция смешанных лимфоцитов (MLR) представляет собой функциональный анализ, который измеряет пролиферативный ответ лимфоцитов одного индивидуума (респондер) на лимфоциты другого индивидуума (стимулятор). Для проведения аллогенной MLR, мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от трех доноров выделяли из лейкоцитарных пленок неизвестного типа HLA (Kantonspital Blutspendezentrum из Берна и Аарау, Швейцария). Клетки приготавливали в количестве 2105 в 0,2 мл культуральной среды, содержащей RPMI 1640 GlutaMAX™ с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (FCS), 100 Е пенициллина/100 мкг стрептомицина, 50 мкг 2-меркаптоэтанола. Индивидуальные 2-направленные реакции проводили путем смешения PBMC от двух различных доноров в соотношении 1:1 и сокультивирование проводили в трех экземплярах в 96-луночных планшетах для культивирования тканей с плоским дном в течение 6 суток при 37°C, 5% CO₂, в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций исследуемых соединений из 8 точек. Клетки обрабатывали 3H-TdR (1 мКи/0,2 мл) в течение последних 16 ч культивирования и включенную в них радиоактивность использовали в качестве меры пролиферации клеток. Для каждого соединения вычисляли концентрацию, которая ингибировала 50% максимального ответа huMLR (IC₅₀). В качестве положительного контроля ингибирования huMLR использовали циклоспорин.

Анализ пролиферации В-клеток человека.

PBMC выделяли непосредственно перед анализом с использованием градиента плотности Ficoll-Raque из крови человека и подвергали негативному выделению В-клеток. В-клетки ресуспендировали в культуральной среде (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50 мкг/мл гентамицина, 50 мкМ 2-меркаптоэтанол, 1× ITS (инсулин, трансферрин и селенит натрия), 1× неосновные аминокислоты) в концентрации 9,104 на лунку в 96-луночном культуральном планшете с плоским дном. Стимуляцию В-клеток проводили посредством молекулы антитела человека против IgM (30 мкг/мл) и IL-4 (75 нг/мл) или посредством лиганда CD40 (3 мкг/мл) и IL-4 (75 нг/мл) в присутствии или в отсутствие диапазона исследуемых концентраций из 7 точек. После культивирования в течение 72 ч при 37°C, 10% CO₂, клетки обрабатывали 3H-TdR (1 мКи/лунка) в течение последних 6 ч культивирования. Затем В-клетки собирали и измеряли включение тимидина с использованием сцинтилляционного счетчика. Для каждой дублированной обработки вычисляли среднее значение, и эти данные на носили на график в XLfit 4 для определения соответствующих величин IC₅₀.

Анализ пролиферации Т-клеток человека.

PBMC выделяли непосредственно перед анализом с использованием градиента плотности Ficoll-Raque из крови человека и подвергали негативному выделению Т-клеток. Т-клетки приготавливали в культуральной среде (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50 мкг/мл гентамицина, 50 мкМ 2-меркаптоэтанол, 1× ITS (инсулин, трансферрин и селенит натрия), 1× неосновные аминокислоты) в концентрации 8,104 на лунку в 96-луночном культуральном планшете с плоским дном. Стимуляцию Т-клеток проводили посредством молекулы антитела человека против CD3 (10 мкг/мл) или посредством молекулы антитела против CD3 человека (5 мкг/мл) и молекулы антитела против CD28 (1 мкг/мл) в присутствии или в отсутствие диапазона исследуемых концентраций из 7 точек. После культивирования в течение 72 ч при 37°C, 10% CO₂, клетки обрабатывали 3H-TdR (1 мКи/лунка) в течение последних 6 ч культивирования. Клеточную пролиферацию измеряли по включению тимидина, позволяющему определение IC₅₀ для каждого исследуемого соединения.

Иллюстративные комбинации для антигенпрезентирующих комбинаций, комбинаций, направленных на эффекторные клетки, и комбинаций против опухолевой иммуносупрессии.

Иллюстративные комбинации лекарственных средств из двух или более из антигенпрезентирующей категории (А), категории эффекторных клеток (В) и категории противоопухолевой иммуносупрессии (С) предоставлены в данном разделе.

Таблица 7

Перечень лекарственных средств категорий (А)-(С)

	А=Презентация антигена	В=эффекторные клетки	С=противоопухолевая иммуносупрессия
1	Агонист STING	Агонист GITR	Ингибитор PD-1
2	Агонист TLR	Ингибитор PD-1	Ингибитор PD-L1
3	Модулятор TIM-3	Ингибитор PD-L1	Ингибитор LAG-3
4	Ингибитор VEGFR	Ингибитор IAP	Ингибитор TIM-3
5	Ингибитор с-MET	Ингибитор EGFR	Ингибитор GITR
6	Ингибитор TGFb	Ингибитор mTOR	Ингибитор CSF-1/1R
7	Ингибитор IDO/TDO	Агонист IL-15	Ингибитор IL-17
8	Антагонист A2AR	Ингибитор CTLA-4	Ингибитор IL-1β
9	Онколитические вирусы	Биспецифические связывающие Т-клетки средства	Ингибитор CXCR2
10	Каркасные вакцины	Агонист CD40	Ингибитор PI3K-γ, -δ
11	Биспецифические связывающие Т-клетки средства	Агонист OX40	Ингибитор BAFF-R
12		Агонист CD27	Ингибитор MALT-1/BTK
13			Ингибитор JAK
14			Ингибитор CRTH2
15			Ингибитор VEGFR
16			Агонист IL-15
17			Ингибитор TGFb
18			Ингибитор IDO/TDO
19			Антагонист A2AR
20			Ингибитор CTLA-4
21			Ингибитор PFKFB3

В некоторых вариантах осуществления комбинации по настоящему изобретению включают одно или несколько из следующих:

A1B1, A1B2, A1B3, A1B4, A1B5, A1B6, A1B7, A1B8, A1B9, A1B10, A1B11, A1B12, A2B1, A2B2, A2B3, A2B4, A2B5, A2B6, A2B7, A2B8, A2B9, A2B10, A2B11, A2B12, A3B1, A3B2, A3B3, A3B4, A3B5, A3B6, A3B7, A3B8, A3B9, A3B10, A3B11, A3B12, A4B1, A4B2, A4B3, A4B4, A4B5, A4B6, A4B7, A4B8, A4B9, A4B10, A4B11, A4B12, A5B1, A5B2, A5B3, A5B4, A5B5, A5B6, A5B7, A5B8, A5B9, A5B10, A5B11, A5B12, A6B1, A6B2, A6B3, A6B4, A6B5, A6B6, A6B7, A6B8, A6B9, A6B10, A6B11, A6B12, A7B1, A7B2, A7B3, A7B4, A7B5, A7B6, A7B7, A7B8, A7B9, A7B10, A7B11, A7B12, A8B1, A8B2, A8B3, A8B4, A8B5, A8B6, A8B7, A8B8, A8B9, A8B10, A8B11, A8B12, A9B1, A9B2, A9B3, A9B4, A9B5, A9B6, A9B7, A9B8, A9B9, A9B10, A9B11, A9B12, A10B1, A10B2, A10B3, A10B4, A10B5, A10B6, A10B7, A10B8, A10B9, A10B10, A10B11, A10B12, A11B1, A11B2, A11B3, A11B4, A11B5, A11B6, A11B7, A11B8, A11B9, A11B10, A11B11, A11B12, A1C1, A1C2, A1C3, A1C4, A1C5, A1C6, A1C7, A1C8, A1C9, A1C10, A1C11, A1C12, A1C13, A1C14, A1C15, A1C16, A1C17, A1C18, A1C19, A1C20, A1C21, A2C1, A2C2, A2C3, A2C4, A2C5, A2C6, A2C7, A2C8, A2C9, A2C10, A2C11, A2C12, A2C13, A2C14, A2C15, A2C16, A2C17, A2C18, A2C19, A2C20, A2C21,

A3C1, A3C2, A3C3, A3C4, A3C5, A3C6, A3C7, A3C8, A3C9, A3C10, A3C11, A3C12, A3C13, A3C14, A3C15, A3C16, A3C17, A3C18, A3C19, A3C20, A3C21, A4C1, A4C2, A4C3, A4C4, A4C5, A4C6, A4C7, A4C8, A4C9, A4C10, A4C11, A4C12, A4C13, A4C14, A4C15, A4C16, A4C17, A4C18, A4C19, A4C20, A4C21, A5C1, A5C2, A5C3, A5C4, A5C5, A5C6, A5C7, A5C8, A5C9, A5C10, A5C11, A5C12, A5C13, A5C14, A5C15, A5C16, A5C17, A5C18, A5C19, A5C20, A5C21, A6C1, A6C2, A6C3, A6C4, A6C5, A6C6, A6C7, A6C8, A6C9, A6C10, A6C11, A6C12, A6C13, A6C14, A6C15, A6C16, A6C17, A6C18, A6C19, A6C20, A6C21, A7C1, A7C2, A7C3, A7C4, A7C5, A7C6, A7C7, A7C8, A7C9, A7C10, A7C11, A7C12, A7C13, A7C14, A7C15, A7C16, A7C17, A7C18, A7C19, A7C20, A7C21, A8C1, A8C2, A8C3, A8C4, A8C5, A8C6, A8C7, A8C8, A8C9, A8C10, A8C11, A8C12, A8C13, A8C14, A8C15, A8C16, A8C17, A8C18, A8C19, A8C20, A8C21, A9C1, A9C2, A9C3, A9C4, A9C5, A9C6, A9C7, A9C8, A9C9, A9C10, A9C11, A9C12, A9C13, A9C14, A9C15, A9C16, A9C17, A9C18, A9C19, A9C20, A9C21, A10C1, A10C2, A10C3, A10C4, A10C5, A10C6, A10C7, A10C8, A10C9, A10C10, A10C11, A10C12, A10C13, A10C14, A10C15, A10C16, A10C17, A10C18, A10C19, A10C20, A10C21, A11C1, A11C2, A11C3, A11C4, A11C5, A11C6, A11C7, A11C8, A11C9, A11C10, A11C11, A11C12, A11C13, A11C14, A11C15, A11C16, A11C17, A11C18, A11C19, A11C20, A11C21, B1C1, B1C2, B1C3, B1C4, B1C5, B1C6, B1C7, B1C8, B1C9, B1C10, B1C11, B1C12, B1C13, B1C14, B1C15, B1C16, B1C17, B1C18, B1C19, B1C20, B1C21, B2C1, B2C2, B2C3, B2C4, B2C5, B2C6, B2C7, B2C8, B2C9, B2C10, B2C11, B2C12, B2C13, B2C14, B2C15, B2C16, B2C17, B2C18, B2C19, B2C20, B2C21, B3C1, B3C2, B3C3, B3C4, B3C5, B3C6, B3C7, B3C8, B3C9, B3C10, B3C11, B3C12, B3C13, B3C14, B3C15, B3C16, B3C17, B3C18, B3C19, B3C20, B3C21, B4C1, B4C2, B4C3, B4C4, B4C5, B4C6, B4C7, B4C8, B4C9, B4C10, B4C11, B4C12, B4C13, B4C14, B4C15, B4C16, B4C17, B4C18, B4C19, B4C20, B4C21, B5C1, B5C2, B5C3, B5C4, B5C5, B5C6, B5C7, B5C8, B5C9, B5C10, B5C11, B5C12, B5C13, B5C14, B5C15, B5C16, B5C17, B5C18, B5C19, B5C20, B5C21, B6C1, B6C2, B6C3, B6C4, B6C5, B6C6, B6C7, B6C8, B6C9, B6C10, B6C11, B6C12, B6C13, B6C14, B6C15, B6C16, B6C17, B6C18, B6C19, B6C20, B6C21, B7C1, B7C2, B7C3, B7C4, B7C5, B7C6, B7C7, B7C8, B7C9, B7C10, B7C11, B7C12, B7C13, B7C14, B7C15, B7C16, B7C17, B7C18, B7C19, B7C20,

B7C21, B8C1, B8C2, B8C3, B8C4, B8C5, B8C6, B8C7, B8C8, B8C9, B8C10, B8C11, B8C12, B8C13, B8C14, B8C15, B8C16, B8C17, B8C18, B8C19, B8C20, B8C21, B9C1, B9C2, B9C3, B9C4, B9C5, B9C6, B9C7, B9C8, B9C9, B9C10, B9C11, B9C12, B9C13, B9C14, B9C15, B9C16, B9C17, B9C18, B9C19, B9C20, B9C21, B10C1, B10C2, B10C3, B10C4, B10C5, B10C6, B10C7, B10C8, B10C9, B10C10, B10C11, B10C12, B10C13, B10C14, B10C15, B10C16, B10C17, B10C18, B10C19, B10C20, B10C21, B11C1, B11C2, B11C3, B11C4, B11C5, B11C6, B11C7, B11C8, B11C9, B11C10, B11C11, B11C12, B11C13, B11C14, B11C15, B11C16, B11C17, B11C18, B11C19, B11C20, B11C21, B12C1, B12C2, B12C3, B12C4, B12C5, B12C6, B12C7, B12C8, B12C9, B12C10, B12C11, B12C12, B12C13, B12C14, B12C15, B12C16, B12C17, B12C18, B12C19, B12C20, B12C21, A1B1C1, A1B1C2, A1B1C3, A1B1C4, A1B1C5, A1B1C6, A1B1C7, A1B1C8, A1B1C9, A1B1C10, A1B1C11, A1B1C12, A1B1C13, A1B1C14, A1B1C15, A1B1C16, A1B1C17, A1B1C18, A1B1C19, A1B1C20, A1B1C21, A1B2C1, A1B2C2, A1B2C3, A1B2C4, A1B2C5, A1B2C6, A1B2C7, A1B2C8, A1B2C9, A1B2C10, A1B2C11, A1B2C12, A1B2C13, A1B2C14, A1B2C15, A1B2C16, A1B2C17, A1B2C18, A1B2C19, A1B2C20, A1B2C21, A1B3C1, A1B3C2, A1B3C3, A1B3C4, A1B3C5, A1B3C6, A1B3C7, A1B3C8, A1B3C9, A1B3C10, A1B3C11, A1B3C12, A1B3C13, A1B3C14, A1B3C15, A1B3C16, A1B3C17, A1B3C18, A1B3C19, A1B3C20, A1B3C21, A1B4C1, A1B4C2, A1B4C3, A1B4C4, A1B4C5, A1B4C6, A1B4C7, A1B4C8, A1B4C9, A1B4C10, A1B4C11, A1B4C12, A1B4C13, A1B4C14, A1B4C15, A1B4C16, A1B4C17, A1B4C18, A1B4C19, A1B4C20, A1B4C21, A1B5C1, A1B5C2, A1B5C3, A1B5C4, A1B5C5, A1B5C6, A1B5C7, A1B5C8, A1B5C9, A1B5C10, A1B5C11, A1B5C12, A1B5C13, A1B5C14, A1B5C15, A1B5C16, A1B5C17, A1B5C18, A1B5C19, A1B5C20, A1B5C21, A1B6C1, A1B6C2, A1B6C3, A1B6C4, A1B6C5, A1B6C6, A1B6C7, A1B6C8, A1B6C9, A1B6C10, A1B6C11, A1B6C12, A1B6C13, A1B6C14, A1B6C15, A1B6C16, A1B6C17, A1B6C18, A1B6C19, A1B6C20, A1B6C21, A1B7C1, A1B7C2, A1B7C3, A1B7C4, A1B7C5, A1B7C6, A1B7C7, A1B7C8, A1B7C9, A1B7C10, A1B7C11, A1B7C12, A1B7C13, A1B7C14, A1B7C15, A1B7C16, A1B7C17, A1B7C18, A1B7C19, A1B7C20, A1B7C21, A1B8C1, A1B8C2, A1B8C3, A1B8C4, A1B8C5, A1B8C6, A1B8C7, A1B8C8, A1B8C9, A1B8C10, A1B8C11, A1B8C12, A1B8C13, A1B8C14, A1B8C15, A1B8C16, A1B8C17, A1B8C18, A1B8C19, A1B8C20, A1B8C21, A1B9C1, A1B9C2, A1B9C3,

A1B9C4, A1B9C5, A1B9C6, A1B9C7, A1B9C8, A1B9C9, A1B9C10,
A1B9C11, A1B9C12, A1B9C13, A1B9C14, A1B9C15, A1B9C16, A1B9C17,
A1B9C18, A1B9C19, A1B9C20, A1B9C21, A1B10C1, A1B10C2, A1B10C3,
A1B10C4, A1B10C5, A1B10C6, A1B10C7, A1B10C8, A1B10C9, A1B10C10,
A1B10C11, A1B10C12, A1B10C13, A1B10C14, A1B10C15, A1B10C16,
A1B10C17, A1B10C18, A1B10C19, A1B10C20, A1B10C21, A1B11C1,
A1B11C2, A1B11C3, A1B11C4, A1B11C5, A1B11C6, A1B11C7, A1B11C8,
A1B11C9, A1B11C10, A1B11C11, A1B11C12, A1B11C13, A1B11C14,
A1B11C15, A1B11C16, A1B11C17, A1B11C18, A1B11C19, A1B11C20,
A1B11C21, A1B12C1, A1B12C2, A1B12C3, A1B12C4, A1B12C5, A1B12C6,
A1B12C7, A1B12C8, A1B12C9, A1B12C10, A1B12C11, A1B12C12,
A1B12C13, A1B12C14, A1B12C15, A1B12C16, A1B12C17, A1B12C18,
A1B12C19, A1B12C20, A1B12C21, A2B1C1, A2B1C2, A2B1C3, A2B1C4,
A2B1C5, A2B1C6, A2B1C7, A2B1C8, A2B1C9, A2B1C10, A2B1C11,
A2B1C12, A2B1C13, A2B1C14, A2B1C15, A2B1C16, A2B1C17, A2B1C18,
A2B1C19, A2B1C20, A2B1C21, A2B2C1, A2B2C2, A2B2C3, A2B2C4,
A2B2C5, A2B2C6, A2B2C7, A2B2C8, A2B2C9, A2B2C10, A2B2C11,
A2B2C12, A2B2C13, A2B2C14, A2B2C15, A2B2C16, A2B2C17, A2B2C18,
A2B2C19, A2B2C20, A2B2C21, A2B3C1, A2B3C2, A2B3C3, A2B3C4,
A2B3C5, A2B3C6, A2B3C7, A2B3C8, A2B3C9, A2B3C10, A2B3C11,
A2B3C12, A2B3C13, A2B3C14, A2B3C15, A2B3C16, A2B3C17, A2B3C18,
A2B3C19, A2B3C20, A2B3C21, A2B4C1, A2B4C2, A2B4C3, A2B4C4,
A2B4C5, A2B4C6, A2B4C7, A2B4C8, A2B4C9, A2B4C10, A2B4C11,
A2B4C12, A2B4C13, A2B4C14, A2B4C15, A2B4C16, A2B4C17, A2B4C18,
A2B4C19, A2B4C20, A2B4C21, A2B5C1, A2B5C2, A2B5C3, A2B5C4,
A2B5C5, A2B5C6, A2B5C7, A2B5C8, A2B5C9, A2B5C10, A2B5C11,
A2B5C12, A2B5C13, A2B5C14, A2B5C15, A2B5C16, A2B5C17, A2B5C18,
A2B5C19, A2B5C20, A2B5C21, A2B6C1, A2B6C2, A2B6C3, A2B6C4,
A2B6C5, A2B6C6, A2B6C7, A2B6C8, A2B6C9, A2B6C10, A2B6C11,
A2B6C12, A2B6C13, A2B6C14, A2B6C15, A2B6C16, A2B6C17, A2B6C18,
A2B6C19, A2B6C20, A2B6C21, A2B7C1, A2B7C2, A2B7C3, A2B7C4,
A2B7C5, A2B7C6, A2B7C7, A2B7C8, A2B7C9, A2B7C10, A2B7C11,
A2B7C12, A2B7C13, A2B7C14, A2B7C15, A2B7C16, A2B7C17, A2B7C18,
A2B7C19, A2B7C20, A2B7C21, A2B8C1, A2B8C2, A2B8C3, A2B8C4,
A2B8C5, A2B8C6, A2B8C7, A2B8C8, A2B8C9, A2B8C10, A2B8C11,
A2B8C12, A2B8C13, A2B8C14, A2B8C15, A2B8C16, A2B8C17, A2B8C18,

A2B8C19, A2B8C20, A2B8C21, A2B9C1, A2B9C2, A2B9C3, A2B9C4,
A2B9C5, A2B9C6, A2B9C7, A2B9C8, A2B9C9, A2B9C10, A2B9C11,
A2B9C12, A2B9C13, A2B9C14, A2B9C15, A2B9C16, A2B9C17, A2B9C18,
A2B9C19, A2B9C20, A2B9C21, A2B10C1, A2B10C2, A2B10C3, A2B10C4,
A2B10C5, A2B10C6, A2B10C7, A2B10C8, A2B10C9, A2B10C10, A2B10C11,
A2B10C12, A2B10C13, A2B10C14, A2B10C15, A2B10C16, A2B10C17,
A2B10C18, A2B10C19, A2B10C20, A2B10C21, A2B11C1, A2B11C2,
A2B11C3, A2B11C4, A2B11C5, A2B11C6, A2B11C7, A2B11C8, A2B11C9,
A2B11C10, A2B11C11, A2B11C12, A2B11C13, A2B11C14, A2B11C15,
A2B11C16, A2B11C17, A2B11C18, A2B11C19, A2B11C20, A2B11C21,
A2B12C1, A2B12C2, A2B12C3, A2B12C4, A2B12C5, A2B12C6, A2B12C7,
A2B12C8, A2B12C9, A2B12C10, A2B12C11, A2B12C12, A2B12C13,
A2B12C14, A2B12C15, A2B12C16, A2B12C17, A2B12C18, A2B12C19,
A2B12C20, A2B12C21, A3B1C1, A3B1C2, A3B1C3, A3B1C4, A3B1C5,
A3B1C6, A3B1C7, A3B1C8, A3B1C9, A3B1C10, A3B1C11, A3B1C12,
A3B1C13, A3B1C14, A3B1C15, A3B1C16, A3B1C17, A3B1C18, A3B1C19,
A3B1C20, A3B1C21, A3B2C1, A3B2C2, A3B2C3, A3B2C4, A3B2C5,
A3B2C6, A3B2C7, A3B2C8, A3B2C9, A3B2C10, A3B2C11, A3B2C12,
A3B2C13, A3B2C14, A3B2C15, A3B2C16, A3B2C17, A3B2C18, A3B2C19,
A3B2C20, A3B2C21, A3B3C1, A3B3C2, A3B3C3, A3B3C4, A3B3C5,
A3B3C6, A3B3C7, A3B3C8, A3B3C9, A3B3C10, A3B3C11, A3B3C12,
A3B3C13, A3B3C14, A3B3C15, A3B3C16, A3B3C17, A3B3C18, A3B3C19,
A3B3C20, A3B3C21, A3B4C1, A3B4C2, A3B4C3, A3B4C4, A3B4C5,
A3B4C6, A3B4C7, A3B4C8, A3B4C9, A3B4C10, A3B4C11, A3B4C12,
A3B4C13, A3B4C14, A3B4C15, A3B4C16, A3B4C17, A3B4C18, A3B4C19,
A3B4C20, A3B4C21, A3B5C1, A3B5C2, A3B5C3, A3B5C4, A3B5C5,
A3B5C6, A3B5C7, A3B5C8, A3B5C9, A3B5C10, A3B5C11, A3B5C12,
A3B5C13, A3B5C14, A3B5C15, A3B5C16, A3B5C17, A3B5C18, A3B5C19,
A3B5C20, A3B5C21, A3B6C1, A3B6C2, A3B6C3, A3B6C4, A3B6C5,
A3B6C6, A3B6C7, A3B6C8, A3B6C9, A3B6C10, A3B6C11, A3B6C12,
A3B6C13, A3B6C14, A3B6C15, A3B6C16, A3B6C17, A3B6C18, A3B6C19,
A3B6C20, A3B6C21, A3B7C1, A3B7C2, A3B7C3, A3B7C4, A3B7C5,
A3B7C6, A3B7C7, A3B7C8, A3B7C9, A3B7C10, A3B7C11, A3B7C12,
A3B7C13, A3B7C14, A3B7C15, A3B7C16, A3B7C17, A3B7C18, A3B7C19,
A3B7C20, A3B7C21, A3B8C1, A3B8C2, A3B8C3, A3B8C4, A3B8C5,
A3B8C6, A3B8C7, A3B8C8, A3B8C9, A3B8C10, A3B8C11, A3B8C12,

A3B8C13, A3B8C14, A3B8C15, A3B8C16, A3B8C17, A3B8C18, A3B8C19,
A3B8C20, A3B8C21, A3B9C1, A3B9C2, A3B9C3, A3B9C4, A3B9C5,
A3B9C6, A3B9C7, A3B9C8, A3B9C9, A3B9C10, A3B9C11, A3B9C12,
A3B9C13, A3B9C14, A3B9C15, A3B9C16, A3B9C17, A3B9C18, A3B9C19,
A3B9C20, A3B9C21, A3B10C1, A3B10C2, A3B10C3, A3B10C4, A3B10C5,
A3B10C6, A3B10C7, A3B10C8, A3B10C9, A3B10C10, A3B10C11,
A3B10C12, A3B10C13, A3B10C14, A3B10C15, A3B10C16, A3B10C17,
A3B10C18, A3B10C19, A3B10C20, A3B10C21, A3B11C1, A3B11C2,
A3B11C3, A3B11C4, A3B11C5, A3B11C6, A3B11C7, A3B11C8, A3B11C9,
A3B11C10, A3B11C11, A3B11C12, A3B11C13, A3B11C14, A3B11C15,
A3B11C16, A3B11C17, A3B11C18, A3B11C19, A3B11C20, A3B11C21,
A3B12C1, A3B12C2, A3B12C3, A3B12C4, A3B12C5, A3B12C6, A3B12C7,
A3B12C8, A3B12C9, A3B12C10, A3B12C11, A3B12C12, A3B12C13,
A3B12C14, A3B12C15, A3B12C16, A3B12C17, A3B12C18, A3B12C19,
A3B12C20, A3B12C21, A4B1C1, A4B1C2, A4B1C3, A4B1C4, A4B1C5,
A4B1C6, A4B1C7, A4B1C8, A4B1C9, A4B1C10, A4B1C11, A4B1C12,
A4B1C13, A4B1C14, A4B1C15, A4B1C16, A4B1C17, A4B1C18, A4B1C19,
A4B1C20, A4B1C21, A4B2C1, A4B2C2, A4B2C3, A4B2C4, A4B2C5,
A4B2C6, A4B2C7, A4B2C8, A4B2C9, A4B2C10, A4B2C11, A4B2C12,
A4B2C13, A4B2C14, A4B2C15, A4B2C16, A4B2C17, A4B2C18, A4B2C19,
A4B2C20, A4B2C21, A4B3C1, A4B3C2, A4B3C3, A4B3C4, A4B3C5,
A4B3C6, A4B3C7, A4B3C8, A4B3C9, A4B3C10, A4B3C11, A4B3C12,
A4B3C13, A4B3C14, A4B3C15, A4B3C16, A4B3C17, A4B3C18, A4B3C19,
A4B3C20, A4B3C21, A4B4C1, A4B4C2, A4B4C3, A4B4C4, A4B4C5,
A4B4C6, A4B4C7, A4B4C8, A4B4C9, A4B4C10, A4B4C11, A4B4C12,
A4B4C13, A4B4C14, A4B4C15, A4B4C16, A4B4C17, A4B4C18, A4B4C19,
A4B4C20, A4B4C21, A4B5C1, A4B5C2, A4B5C3, A4B5C4, A4B5C5,
A4B5C6, A4B5C7, A4B5C8, A4B5C9, A4B5C10, A4B5C11, A4B5C12,
A4B5C13, A4B5C14, A4B5C15, A4B5C16, A4B5C17, A4B5C18, A4B5C19,
A4B5C20, A4B5C21, A4B6C1, A4B6C2, A4B6C3, A4B6C4, A4B6C5,
A4B6C6, A4B6C7, A4B6C8, A4B6C9, A4B6C10, A4B6C11, A4B6C12,
A4B6C13, A4B6C14, A4B6C15, A4B6C16, A4B6C17, A4B6C18, A4B6C19,
A4B6C20, A4B6C21, A4B7C1, A4B7C2, A4B7C3, A4B7C4, A4B7C5,
A4B7C6, A4B7C7, A4B7C8, A4B7C9, A4B7C10, A4B7C11, A4B7C12,
A4B7C13, A4B7C14, A4B7C15, A4B7C16, A4B7C17, A4B7C18, A4B7C19,
A4B7C20, A4B7C21, A4B8C1, A4B8C2, A4B8C3, A4B8C4, A4B8C5,

A4B8C6, A4B8C7, A4B8C8, A4B8C9, A4B8C10, A4B8C11, A4B8C12,
A4B8C13, A4B8C14, A4B8C15, A4B8C16, A4B8C17, A4B8C18, A4B8C19,
A4B8C20, A4B8C21, A4B9C1, A4B9C2, A4B9C3, A4B9C4, A4B9C5,
A4B9C6, A4B9C7, A4B9C8, A4B9C9, A4B9C10, A4B9C11, A4B9C12,
A4B9C13, A4B9C14, A4B9C15, A4B9C16, A4B9C17, A4B9C18, A4B9C19,
A4B9C20, A4B9C21, A4B10C1, A4B10C2, A4B10C3, A4B10C4, A4B10C5,
A4B10C6, A4B10C7, A4B10C8, A4B10C9, A4B10C10, A4B10C11,
A4B10C12, A4B10C13, A4B10C14, A4B10C15, A4B10C16, A4B10C17,
A4B10C18, A4B10C19, A4B10C20, A4B10C21, A4B11C1, A4B11C2,
A4B11C3, A4B11C4, A4B11C5, A4B11C6, A4B11C7, A4B11C8, A4B11C9,
A4B11C10, A4B11C11, A4B11C12, A4B11C13, A4B11C14, A4B11C15,
A4B11C16, A4B11C17, A4B11C18, A4B11C19, A4B11C20, A4B11C21,
A4B12C1, A4B12C2, A4B12C3, A4B12C4, A4B12C5, A4B12C6, A4B12C7,
A4B12C8, A4B12C9, A4B12C10, A4B12C11, A4B12C12, A4B12C13,
A4B12C14, A4B12C15, A4B12C16, A4B12C17, A4B12C18, A4B12C19,
A4B12C20, A4B12C21, A5B1C1, A5B1C2, A5B1C3, A5B1C4, A5B1C5,
A5B1C6, A5B1C7, A5B1C8, A5B1C9, A5B1C10, A5B1C11, A5B1C12,
A5B1C13, A5B1C14, A5B1C15, A5B1C16, A5B1C17, A5B1C18, A5B1C19,
A5B1C20, A5B1C21, A5B2C1, A5B2C2, A5B2C3, A5B2C4, A5B2C5,
A5B2C6, A5B2C7, A5B2C8, A5B2C9, A5B2C10, A5B2C11, A5B2C12,
A5B2C13, A5B2C14, A5B2C15, A5B2C16, A5B2C17, A5B2C18, A5B2C19,
A5B2C20, A5B2C21, A5B3C1, A5B3C2, A5B3C3, A5B3C4, A5B3C5,
A5B3C6, A5B3C7, A5B3C8, A5B3C9, A5B3C10, A5B3C11, A5B3C12,
A5B3C13, A5B3C14, A5B3C15, A5B3C16, A5B3C17, A5B3C18, A5B3C19,
A5B3C20, A5B3C21, A5B4C1, A5B4C2, A5B4C3, A5B4C4, A5B4C5,
A5B4C6, A5B4C7, A5B4C8, A5B4C9, A5B4C10, A5B4C11, A5B4C12,
A5B4C13, A5B4C14, A5B4C15, A5B4C16, A5B4C17, A5B4C18, A5B4C19,
A5B4C20, A5B4C21, A5B5C1, A5B5C2, A5B5C3, A5B5C4, A5B5C5,
A5B5C6, A5B5C7, A5B5C8, A5B5C9, A5B5C10, A5B5C11, A5B5C12,
A5B5C13, A5B5C14, A5B5C15, A5B5C16, A5B5C17, A5B5C18, A5B5C19,
A5B5C20, A5B5C21, A5B6C1, A5B6C2, A5B6C3, A5B6C4, A5B6C5,
A5B6C6, A5B6C7, A5B6C8, A5B6C9, A5B6C10, A5B6C11, A5B6C12,
A5B6C13, A5B6C14, A5B6C15, A5B6C16, A5B6C17, A5B6C18, A5B6C19,
A5B6C20, A5B6C21, A5B7C1, A5B7C2, A5B7C3, A5B7C4, A5B7C5,
A5B7C6, A5B7C7, A5B7C8, A5B7C9, A5B7C10, A5B7C11, A5B7C12,
A5B7C13, A5B7C14, A5B7C15, A5B7C16, A5B7C17, A5B7C18, A5B7C19,

A5B7C20, A5B7C21, A5B8C1, A5B8C2, A5B8C3, A5B8C4, A5B8C5,
A5B8C6, A5B8C7, A5B8C8, A5B8C9, A5B8C10, A5B8C11, A5B8C12,
A5B8C13, A5B8C14, A5B8C15, A5B8C16, A5B8C17, A5B8C18, A5B8C19,
A5B8C20, A5B8C21, A5B9C1, A5B9C2, A5B9C3, A5B9C4, A5B9C5,
A5B9C6, A5B9C7, A5B9C8, A5B9C9, A5B9C10, A5B9C11, A5B9C12,
A5B9C13, A5B9C14, A5B9C15, A5B9C16, A5B9C17, A5B9C18, A5B9C19,
A5B9C20, A5B9C21, A5B10C1, A5B10C2, A5B10C3, A5B10C4, A5B10C5,
A5B10C6, A5B10C7, A5B10C8, A5B10C9, A5B10C10, A5B10C11,
A5B10C12, A5B10C13, A5B10C14, A5B10C15, A5B10C16, A5B10C17,
A5B10C18, A5B10C19, A5B10C20, A5B10C21, A5B11C1, A5B11C2,
A5B11C3, A5B11C4, A5B11C5, A5B11C6, A5B11C7, A5B11C8, A5B11C9,
A5B11C10, A5B11C11, A5B11C12, A5B11C13, A5B11C14, A5B11C15,
A5B11C16, A5B11C17, A5B11C18, A5B11C19, A5B11C20, A5B11C21,
A5B12C1, A5B12C2, A5B12C3, A5B12C4, A5B12C5, A5B12C6, A5B12C7,
A5B12C8, A5B12C9, A5B12C10, A5B12C11, A5B12C12, A5B12C13,
A5B12C14, A5B12C15, A5B12C16, A5B12C17, A5B12C18, A5B12C19,
A5B12C20, A5B12C21, A6B1C1, A6B1C2, A6B1C3, A6B1C4, A6B1C5,
A6B1C6, A6B1C7, A6B1C8, A6B1C9, A6B1C10, A6B1C11, A6B1C12,
A6B1C13, A6B1C14, A6B1C15, A6B1C16, A6B1C17, A6B1C18, A6B1C19,
A6B1C20, A6B1C21, A6B2C1, A6B2C2, A6B2C3, A6B2C4, A6B2C5,
A6B2C6, A6B2C7, A6B2C8, A6B2C9, A6B2C10, A6B2C11, A6B2C12,
A6B2C13, A6B2C14, A6B2C15, A6B2C16, A6B2C17, A6B2C18, A6B2C19,
A6B2C20, A6B2C21, A6B3C1, A6B3C2, A6B3C3, A6B3C4, A6B3C5,
A6B3C6, A6B3C7, A6B3C8, A6B3C9, A6B3C10, A6B3C11, A6B3C12,
A6B3C13, A6B3C14, A6B3C15, A6B3C16, A6B3C17, A6B3C18, A6B3C19,
A6B3C20, A6B3C21, A6B4C1, A6B4C2, A6B4C3, A6B4C4, A6B4C5,
A6B4C6, A6B4C7, A6B4C8, A6B4C9, A6B4C10, A6B4C11, A6B4C12,
A6B4C13, A6B4C14, A6B4C15, A6B4C16, A6B4C17, A6B4C18, A6B4C19,
A6B4C20, A6B4C21, A6B5C1, A6B5C2, A6B5C3, A6B5C4, A6B5C5,
A6B5C6, A6B5C7, A6B5C8, A6B5C9, A6B5C10, A6B5C11, A6B5C12,
A6B5C13, A6B5C14, A6B5C15, A6B5C16, A6B5C17, A6B5C18, A6B5C19,
A6B5C20, A6B5C21, A6B6C1, A6B6C2, A6B6C3, A6B6C4, A6B6C5,
A6B6C6, A6B6C7, A6B6C8, A6B6C9, A6B6C10, A6B6C11, A6B6C12,
A6B6C13, A6B6C14, A6B6C15, A6B6C16, A6B6C17, A6B6C18, A6B6C19,
A6B6C20, A6B6C21, A6B7C1, A6B7C2, A6B7C3, A6B7C4, A6B7C5,
A6B7C6, A6B7C7, A6B7C8, A6B7C9, A6B7C10, A6B7C11, A6B7C12,

A6B7C13, A6B7C14, A6B7C15, A6B7C16, A6B7C17, A6B7C18, A6B7C19,
A6B7C20, A6B7C21, A6B8C1, A6B8C2, A6B8C3, A6B8C4, A6B8C5,
A6B8C6, A6B8C7, A6B8C8, A6B8C9, A6B8C10, A6B8C11, A6B8C12,
A6B8C13, A6B8C14, A6B8C15, A6B8C16, A6B8C17, A6B8C18, A6B8C19,
A6B8C20, A6B8C21, A6B9C1, A6B9C2, A6B9C3, A6B9C4, A6B9C5,
A6B9C6, A6B9C7, A6B9C8, A6B9C9, A6B9C10, A6B9C11, A6B9C12,
A6B9C13, A6B9C14, A6B9C15, A6B9C16, A6B9C17, A6B9C18, A6B9C19,
A6B9C20, A6B9C21, A6B10C1, A6B10C2, A6B10C3, A6B10C4, A6B10C5,
A6B10C6, A6B10C7, A6B10C8, A6B10C9, A6B10C10, A6B10C11,
A6B10C12, A6B10C13, A6B10C14, A6B10C15, A6B10C16, A6B10C17,
A6B10C18, A6B10C19, A6B10C20, A6B10C21, A6B11C1, A6B11C2,
A6B11C3, A6B11C4, A6B11C5, A6B11C6, A6B11C7, A6B11C8, A6B11C9,
A6B11C10, A6B11C11, A6B11C12, A6B11C13, A6B11C14, A6B11C15,
A6B11C16, A6B11C17, A6B11C18, A6B11C19, A6B11C20, A6B11C21,
A6B12C1, A6B12C2, A6B12C3, A6B12C4, A6B12C5, A6B12C6, A6B12C7,
A6B12C8, A6B12C9, A6B12C10, A6B12C11, A6B12C12, A6B12C13,
A6B12C14, A6B12C15, A6B12C16, A6B12C17, A6B12C18, A6B12C19,
A6B12C20, A6B12C21, A7B1C1, A7B1C2, A7B1C3, A7B1C4, A7B1C5,
A7B1C6, A7B1C7, A7B1C8, A7B1C9, A7B1C10, A7B1C11, A7B1C12,
A7B1C13, A7B1C14, A7B1C15, A7B1C16, A7B1C17, A7B1C18, A7B1C19,
A7B1C20, A7B1C21, A7B2C1, A7B2C2, A7B2C3, A7B2C4, A7B2C5,
A7B2C6, A7B2C7, A7B2C8, A7B2C9, A7B2C10, A7B2C11, A7B2C12,
A7B2C13, A7B2C14, A7B2C15, A7B2C16, A7B2C17, A7B2C18, A7B2C19,
A7B2C20, A7B2C21, A7B3C1, A7B3C2, A7B3C3, A7B3C4, A7B3C5,
A7B3C6, A7B3C7, A7B3C8, A7B3C9, A7B3C10, A7B3C11, A7B3C12,
A7B3C13, A7B3C14, A7B3C15, A7B3C16, A7B3C17, A7B3C18, A7B3C19,
A7B3C20, A7B3C21, A7B4C1, A7B4C2, A7B4C3, A7B4C4, A7B4C5,
A7B4C6, A7B4C7, A7B4C8, A7B4C9, A7B4C10, A7B4C11, A7B4C12,
A7B4C13, A7B4C14, A7B4C15, A7B4C16, A7B4C17, A7B4C18, A7B4C19,
A7B4C20, A7B4C21, A7B5C1, A7B5C2, A7B5C3, A7B5C4, A7B5C5,
A7B5C6, A7B5C7, A7B5C8, A7B5C9, A7B5C10, A7B5C11, A7B5C12,
A7B5C13, A7B5C14, A7B5C15, A7B5C16, A7B5C17, A7B5C18, A7B5C19,
A7B5C20, A7B5C21, A7B6C1, A7B6C2, A7B6C3, A7B6C4, A7B6C5,
A7B6C6, A7B6C7, A7B6C8, A7B6C9, A7B6C10, A7B6C11, A7B6C12,
A7B6C13, A7B6C14, A7B6C15, A7B6C16, A7B6C17, A7B6C18, A7B6C19,
A7B6C20, A7B6C21, A7B7C1, A7B7C2, A7B7C3, A7B7C4, A7B7C5,

A7B7C6, A7B7C7, A7B7C8, A7B7C9, A7B7C10, A7B7C11, A7B7C12,
A7B7C13, A7B7C14, A7B7C15, A7B7C16, A7B7C17, A7B7C18, A7B7C19,
A7B7C20, A7B7C21, A7B8C1, A7B8C2, A7B8C3, A7B8C4, A7B8C5,
A7B8C6, A7B8C7, A7B8C8, A7B8C9, A7B8C10, A7B8C11, A7B8C12,
A7B8C13, A7B8C14, A7B8C15, A7B8C16, A7B8C17, A7B8C18, A7B8C19,
A7B8C20, A7B8C21, A7B9C1, A7B9C2, A7B9C3, A7B9C4, A7B9C5,
A7B9C6, A7B9C7, A7B9C8, A7B9C9, A7B9C10, A7B9C11, A7B9C12,
A7B9C13, A7B9C14, A7B9C15, A7B9C16, A7B9C17, A7B9C18, A7B9C19,
A7B9C20, A7B9C21, A7B10C1, A7B10C2, A7B10C3, A7B10C4, A7B10C5,
A7B10C6, A7B10C7, A7B10C8, A7B10C9, A7B10C10, A7B10C11,
A7B10C12, A7B10C13, A7B10C14, A7B10C15, A7B10C16, A7B10C17,
A7B10C18, A7B10C19, A7B10C20, A7B10C21, A7B11C1, A7B11C2,
A7B11C3, A7B11C4, A7B11C5, A7B11C6, A7B11C7, A7B11C8, A7B11C9,
A7B11C10, A7B11C11, A7B11C12, A7B11C13, A7B11C14, A7B11C15,
A7B11C16, A7B11C17, A7B11C18, A7B11C19, A7B11C20, A7B11C21,
A7B12C1, A7B12C2, A7B12C3, A7B12C4, A7B12C5, A7B12C6, A7B12C7,
A7B12C8, A7B12C9, A7B12C10, A7B12C11, A7B12C12, A7B12C13,
A7B12C14, A7B12C15, A7B12C16, A7B12C17, A7B12C18, A7B12C19,
A7B12C20, A7B12C21, A8B1C1, A8B1C2, A8B1C3, A8B1C4, A8B1C5,
A8B1C6, A8B1C7, A8B1C8, A8B1C9, A8B1C10, A8B1C11, A8B1C12,
A8B1C13, A8B1C14, A8B1C15, A8B1C16, A8B1C17, A8B1C18, A8B1C19,
A8B1C20, A8B1C21, A8B2C1, A8B2C2, A8B2C3, A8B2C4, A8B2C5,
A8B2C6, A8B2C7, A8B2C8, A8B2C9, A8B2C10, A8B2C11, A8B2C12,
A8B2C13, A8B2C14, A8B2C15, A8B2C16, A8B2C17, A8B2C18, A8B2C19,
A8B2C20, A8B2C21, A8B3C1, A8B3C2, A8B3C3, A8B3C4, A8B3C5,
A8B3C6, A8B3C7, A8B3C8, A8B3C9, A8B3C10, A8B3C11, A8B3C12,
A8B3C13, A8B3C14, A8B3C15, A8B3C16, A8B3C17, A8B3C18, A8B3C19,
A8B3C20, A8B3C21, A8B4C1, A8B4C2, A8B4C3, A8B4C4, A8B4C5,
A8B4C6, A8B4C7, A8B4C8, A8B4C9, A8B4C10, A8B4C11, A8B4C12,
A8B4C13, A8B4C14, A8B4C15, A8B4C16, A8B4C17, A8B4C18, A8B4C19,
A8B4C20, A8B4C21, A8B5C1, A8B5C2, A8B5C3, A8B5C4, A8B5C5,
A8B5C6, A8B5C7, A8B5C8, A8B5C9, A8B5C10, A8B5C11, A8B5C12,
A8B5C13, A8B5C14, A8B5C15, A8B5C16, A8B5C17, A8B5C18, A8B5C19,
A8B5C20, A8B5C21, A8B6C1, A8B6C2, A8B6C3, A8B6C4, A8B6C5,
A8B6C6, A8B6C7, A8B6C8, A8B6C9, A8B6C10, A8B6C11, A8B6C12,
A8B6C13, A8B6C14, A8B6C15, A8B6C16, A8B6C17, A8B6C18, A8B6C19,

A8B6C20, A8B6C21, A8B7C1, A8B7C2, A8B7C3, A8B7C4, A8B7C5,
A8B7C6, A8B7C7, A8B7C8, A8B7C9, A8B7C10, A8B7C11, A8B7C12,
A8B7C13, A8B7C14, A8B7C15, A8B7C16, A8B7C17, A8B7C18, A8B7C19,
A8B7C20, A8B7C21, A8B8C1, A8B8C2, A8B8C3, A8B8C4, A8B8C5,
A8B8C6, A8B8C7, A8B8C8, A8B8C9, A8B8C10, A8B8C11, A8B8C12,
A8B8C13, A8B8C14, A8B8C15, A8B8C16, A8B8C17, A8B8C18, A8B8C19,
A8B8C20, A8B8C21, A8B9C1, A8B9C2, A8B9C3, A8B9C4, A8B9C5,
A8B9C6, A8B9C7, A8B9C8, A8B9C9, A8B9C10, A8B9C11, A8B9C12,
A8B9C13, A8B9C14, A8B9C15, A8B9C16, A8B9C17, A8B9C18, A8B9C19,
A8B9C20, A8B9C21, A8B10C1, A8B10C2, A8B10C3, A8B10C4, A8B10C5,
A8B10C6, A8B10C7, A8B10C8, A8B10C9, A8B10C10, A8B10C11,
A8B10C12, A8B10C13, A8B10C14, A8B10C15, A8B10C16, A8B10C17,
A8B10C18, A8B10C19, A8B10C20, A8B10C21, A8B11C1, A8B11C2,
A8B11C3, A8B11C4, A8B11C5, A8B11C6, A8B11C7, A8B11C8, A8B11C9,
A8B11C10, A8B11C11, A8B11C12, A8B11C13, A8B11C14, A8B11C15,
A8B11C16, A8B11C17, A8B11C18, A8B11C19, A8B11C20, A8B11C21,
A8B12C1, A8B12C2, A8B12C3, A8B12C4, A8B12C5, A8B12C6, A8B12C7,
A8B12C8, A8B12C9, A8B12C10, A8B12C11, A8B12C12, A8B12C13,
A8B12C14, A8B12C15, A8B12C16, A8B12C17, A8B12C18, A8B12C19,
A8B12C20, A8B12C21, A9B1C1, A9B1C2, A9B1C3, A9B1C4, A9B1C5,
A9B1C6, A9B1C7, A9B1C8, A9B1C9, A9B1C10, A9B1C11, A9B1C12,
A9B1C13, A9B1C14, A9B1C15, A9B1C16, A9B1C17, A9B1C18, A9B1C19,
A9B1C20, A9B1C21, A9B2C1, A9B2C2, A9B2C3, A9B2C4, A9B2C5,
A9B2C6, A9B2C7, A9B2C8, A9B2C9, A9B2C10, A9B2C11, A9B2C12,
A9B2C13, A9B2C14, A9B2C15, A9B2C16, A9B2C17, A9B2C18, A9B2C19,
A9B2C20, A9B2C21, A9B3C1, A9B3C2, A9B3C3, A9B3C4, A9B3C5,
A9B3C6, A9B3C7, A9B3C8, A9B3C9, A9B3C10, A9B3C11, A9B3C12,
A9B3C13, A9B3C14, A9B3C15, A9B3C16, A9B3C17, A9B3C18, A9B3C19,
A9B3C20, A9B3C21, A9B4C1, A9B4C2, A9B4C3, A9B4C4, A9B4C5,
A9B4C6, A9B4C7, A9B4C8, A9B4C9, A9B4C10, A9B4C11, A9B4C12,
A9B4C13, A9B4C14, A9B4C15, A9B4C16, A9B4C17, A9B4C18, A9B4C19,
A9B4C20, A9B4C21, A9B5C1, A9B5C2, A9B5C3, A9B5C4, A9B5C5,
A9B5C6, A9B5C7, A9B5C8, A9B5C9, A9B5C10, A9B5C11, A9B5C12,
A9B5C13, A9B5C14, A9B5C15, A9B5C16, A9B5C17, A9B5C18, A9B5C19,
A9B5C20, A9B5C21, A9B6C1, A9B6C2, A9B6C3, A9B6C4, A9B6C5,
A9B6C6, A9B6C7, A9B6C8, A9B6C9, A9B6C10, A9B6C11, A9B6C12,

A9B6C13, A9B6C14, A9B6C15, A9B6C16, A9B6C17, A9B6C18, A9B6C19,
A9B6C20, A9B6C21, A9B7C1, A9B7C2, A9B7C3, A9B7C4, A9B7C5,
A9B7C6, A9B7C7, A9B7C8, A9B7C9, A9B7C10, A9B7C11, A9B7C12,
A9B7C13, A9B7C14, A9B7C15, A9B7C16, A9B7C17, A9B7C18, A9B7C19,
A9B7C20, A9B7C21, A9B8C1, A9B8C2, A9B8C3, A9B8C4, A9B8C5,
A9B8C6, A9B8C7, A9B8C8, A9B8C9, A9B8C10, A9B8C11, A9B8C12,
A9B8C13, A9B8C14, A9B8C15, A9B8C16, A9B8C17, A9B8C18, A9B8C19,
A9B8C20, A9B8C21, A9B9C1, A9B9C2, A9B9C3, A9B9C4, A9B9C5,
A9B9C6, A9B9C7, A9B9C8, A9B9C9, A9B9C10, A9B9C11, A9B9C12,
A9B9C13, A9B9C14, A9B9C15, A9B9C16, A9B9C17, A9B9C18, A9B9C19,
A9B9C20, A9B9C21, A9B10C1, A9B10C2, A9B10C3, A9B10C4, A9B10C5,
A9B10C6, A9B10C7, A9B10C8, A9B10C9, A9B10C10, A9B10C11,
A9B10C12, A9B10C13, A9B10C14, A9B10C15, A9B10C16, A9B10C17,
A9B10C18, A9B10C19, A9B10C20, A9B10C21, A9B11C1, A9B11C2,
A9B11C3, A9B11C4, A9B11C5, A9B11C6, A9B11C7, A9B11C8, A9B11C9,
A9B11C10, A9B11C11, A9B11C12, A9B11C13, A9B11C14, A9B11C15,
A9B11C16, A9B11C17, A9B11C18, A9B11C19, A9B11C20, A9B11C21,
A9B12C1, A9B12C2, A9B12C3, A9B12C4, A9B12C5, A9B12C6, A9B12C7,
A9B12C8, A9B12C9, A9B12C10, A9B12C11, A9B12C12, A9B12C13,
A9B12C14, A9B12C15, A9B12C16, A9B12C17, A9B12C18, A9B12C19,
A9B12C20, A9B12C21, A10B1C1, A10B1C2, A10B1C3, A10B1C4, A10B1C5,
A10B1C6, A10B1C7, A10B1C8, A10B1C9, A10B1C10, A10B1C11,
A10B1C12, A10B1C13, A10B1C14, A10B1C15, A10B1C16, A10B1C17,
A10B1C18, A10B1C19, A10B1C20, A10B1C21, A10B2C1, A10B2C2,
A10B2C3, A10B2C4, A10B2C5, A10B2C6, A10B2C7, A10B2C8, A10B2C9,
A10B2C10, A10B2C11, A10B2C12, A10B2C13, A10B2C14, A10B2C15,
A10B2C16, A10B2C17, A10B2C18, A10B2C19, A10B2C20, A10B2C21,
A10B3C1, A10B3C2, A10B3C3, A10B3C4, A10B3C5, A10B3C6, A10B3C7,
A10B3C8, A10B3C9, A10B3C10, A10B3C11, A10B3C12, A10B3C13,
A10B3C14, A10B3C15, A10B3C16, A10B3C17, A10B3C18, A10B3C19,
A10B3C20, A10B3C21, A10B4C1, A10B4C2, A10B4C3, A10B4C4, A10B4C5,
A10B4C6, A10B4C7, A10B4C8, A10B4C9, A10B4C10, A10B4C11,
A10B4C12, A10B4C13, A10B4C14, A10B4C15, A10B4C16, A10B4C17,
A10B4C18, A10B4C19, A10B4C20, A10B4C21, A10B5C1, A10B5C2,
A10B5C3, A10B5C4, A10B5C5, A10B5C6, A10B5C7, A10B5C8, A10B5C9,
A10B5C10, A10B5C11, A10B5C12, A10B5C13, A10B5C14, A10B5C15,

A10B5C16, A10B5C17, A10B5C18, A10B5C19, A10B5C20, A10B5C21,
A10B6C1, A10B6C2, A10B6C3, A10B6C4, A10B6C5, A10B6C6, A10B6C7,
A10B6C8, A10B6C9, A10B6C10, A10B6C11, A10B6C12, A10B6C13,
A10B6C14, A10B6C15, A10B6C16, A10B6C17, A10B6C18, A10B6C19,
A10B6C20, A10B6C21, A10B7C1, A10B7C2, A10B7C3, A10B7C4, A10B7C5,
A10B7C6, A10B7C7, A10B7C8, A10B7C9, A10B7C10, A10B7C11,
A10B7C12, A10B7C13, A10B7C14, A10B7C15, A10B7C16, A10B7C17,
A10B7C18, A10B7C19, A10B7C20, A10B7C21, A10B8C1, A10B8C2,
A10B8C3, A10B8C4, A10B8C5, A10B8C6, A10B8C7, A10B8C8, A10B8C9,
A10B8C10, A10B8C11, A10B8C12, A10B8C13, A10B8C14, A10B8C15,
A10B8C16, A10B8C17, A10B8C18, A10B8C19, A10B8C20, A10B8C21,
A10B9C1, A10B9C2, A10B9C3, A10B9C4, A10B9C5, A10B9C6, A10B9C7,
A10B9C8, A10B9C9, A10B9C10, A10B9C11, A10B9C12, A10B9C13,
A10B9C14, A10B9C15, A10B9C16, A10B9C17, A10B9C18, A10B9C19,
A10B9C20, A10B9C21, A10B10C1, A10B10C2, A10B10C3, A10B10C4,
A10B10C5, A10B10C6, A10B10C7, A10B10C8, A10B10C9, A10B10C10,
A10B10C11, A10B10C12, A10B10C13, A10B10C14, A10B10C15,
A10B10C16, A10B10C17, A10B10C18, A10B10C19, A10B10C20,
A10B10C21, A10B11C1, A10B11C2, A10B11C3, A10B11C4, A10B11C5,
A10B11C6, A10B11C7, A10B11C8, A10B11C9, A10B11C10, A10B11C11,
A10B11C12, A10B11C13, A10B11C14, A10B11C15, A10B11C16,
A10B11C17, A10B11C18, A10B11C19, A10B11C20, A10B11C21, A10B12C1,
A10B12C2, A10B12C3, A10B12C4, A10B12C5, A10B12C6, A10B12C7,
A10B12C8, A10B12C9, A10B12C10, A10B12C11, A10B12C12, A10B12C13,
A10B12C14, A10B12C15, A10B12C16, A10B12C17, A10B12C18,
A10B12C19, A10B12C20, A10B12C21, A11B1C1, A11B1C2, A11B1C3,
A11B1C4, A11B1C5, A11B1C6, A11B1C7, A11B1C8, A11B1C9, A11B1C10,
A11B1C11, A11B1C12, A11B1C13, A11B1C14, A11B1C15, A11B1C16,
A11B1C17, A11B1C18, A11B1C19, A11B1C20, A11B1C21, A11B2C1,
A11B2C2, A11B2C3, A11B2C4, A11B2C5, A11B2C6, A11B2C7, A11B2C8,
A11B2C9, A11B2C10, A11B2C11, A11B2C12, A11B2C13, A11B2C14,
A11B2C15, A11B2C16, A11B2C17, A11B2C18, A11B2C19, A11B2C20,
A11B2C21, A11B3C1, A11B3C2, A11B3C3, A11B3C4, A11B3C5, A11B3C6,
A11B3C7, A11B3C8, A11B3C9, A11B3C10, A11B3C11, A11B3C12,
A11B3C13, A11B3C14, A11B3C15, A11B3C16, A11B3C17, A11B3C18,
A11B3C19, A11B3C20, A11B3C21, A11B4C1, A11B4C2, A11B4C3,

A11B4C4, A11B4C5, A11B4C6, A11B4C7, A11B4C8, A11B4C9, A11B4C10, A11B4C11, A11B4C12, A11B4C13, A11B4C14, A11B4C15, A11B4C16, A11B4C17, A11B4C18, A11B4C19, A11B4C20, A11B4C21, A11B5C1, A11B5C2, A11B5C3, A11B5C4, A11B5C5, A11B5C6, A11B5C7, A11B5C8, A11B5C9, A11B5C10, A11B5C11, A11B5C12, A11B5C13, A11B5C14, A11B5C15, A11B5C16, A11B5C17, A11B5C18, A11B5C19, A11B5C20, A11B5C21, A11B6C1, A11B6C2, A11B6C3, A11B6C4, A11B6C5, A11B6C6, A11B6C7, A11B6C8, A11B6C9, A11B6C10, A11B6C11, A11B6C12, A11B6C13, A11B6C14, A11B6C15, A11B6C16, A11B6C17, A11B6C18, A11B6C19, A11B6C20, A11B6C21, A11B7C1, A11B7C2, A11B7C3, A11B7C4, A11B7C5, A11B7C6, A11B7C7, A11B7C8, A11B7C9, A11B7C10, A11B7C11, A11B7C12, A11B7C13, A11B7C14, A11B7C15, A11B7C16, A11B7C17, A11B7C18, A11B7C19, A11B7C20, A11B7C21, A11B8C1, A11B8C2, A11B8C3, A11B8C4, A11B8C5, A11B8C6, A11B8C7, A11B8C8, A11B8C9, A11B8C10, A11B8C11, A11B8C12, A11B8C13, A11B8C14, A11B8C15, A11B8C16, A11B8C17, A11B8C18, A11B8C19, A11B8C20, A11B8C21, A11B9C1, A11B9C2, A11B9C3, A11B9C4, A11B9C5, A11B9C6, A11B9C7, A11B9C8, A11B9C9, A11B9C10, A11B9C11, A11B9C12, A11B9C13, A11B9C14, A11B9C15, A11B9C16, A11B9C17, A11B9C18, A11B9C19, A11B9C20, A11B9C21, A11B10C1, A11B10C2, A11B10C3, A11B10C4, A11B10C5, A11B10C6, A11B10C7, A11B10C8, A11B10C9, A11B10C10, A11B10C11, A11B10C12, A11B10C13, A11B10C14, A11B10C15, A11B10C16, A11B10C17, A11B10C18, A11B10C19, A11B10C20, A11B10C21, A11B11C1, A11B11C2, A11B11C3, A11B11C4, A11B11C5, A11B11C6, A11B11C7, A11B11C8, A11B11C9, A11B11C10, A11B11C11, A11B11C12, A11B11C13, A11B11C14, A11B11C15, A11B11C16, A11B11C17, A11B11C18, A11B11C19, A11B11C20, A11B11C21, A11B12C1, A11B12C2, A11B12C3, A11B12C4, A11B12C5, A11B12C6, A11B12C7, A11B12C8, A11B12C9, A11B12C10, A11B12C11, A11B12C12, A11B12C13, A11B12C14, A11B12C15, A11B12C16, A11B12C17, A11B12C18, A11B12C19, A11B12C20 или A11B12C21.

Иллюстративные средства, используемые в комбинациях.

В настоящем описании описаны способы и композиции, которые включают комбинацию одного, двух или более из:

- (i) средства, которое усиливает презентацию антигена (например, опухолевого антигена);
- (ii) средства, которое усиливает ответ эффекторных клеток (например, активацию и/или мобилизацию В-клеток и/или Т-клеток); или
- (iii) средства, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли, тем самым, осуществляя лечение нарушения, например, гиперпролиферативного состояния или нарушения (например, злокачественной опухоли).

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько средств из (i), (ii) и/или (iii), описанных в настоящем описании, можно использовать в комбинации с ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании).

Иллюстративные средства, которые можно использовать в этих комбинациях, представлены в настоящем описании.

Иллюстративные агонисты STING.

В одном варианте осуществления комбинация включает агонист STING. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак молочной железы, плоскоклеточная карцинома, меланома, рак яичника, карцинома фаллопиевых труб, карцинома брюшины, саркома мягких тканей, меланома, рак молочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак эндометрия, рак шейки матки или базально-клеточная карцинома), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз (например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) или лимфома (например, В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, мелколимфоцитарная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома)).

В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой циклический динуклеотид, например, циклический динуклеотид, содержащий пуриновые или пиримидиновые нуклеиновые

основания (например, нуклеиновые основания аденозин, гуанин, урацил, тимин или цитозин). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновые основания циклического динуклеотида содержат одно и то же нуклеиновое основание или различные нуклеиновые основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING включает нуклеиновое основание аденозин или гуанозин. В некоторых вариантах осуществления агонист STING включает одно нуклеиновое основание аденозин и одно нуклеиновое основание гуанозин. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит два нуклеиновых основания аденозина или два нуклеиновых основания гуанозина.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING включает модифицированный циклический динуклеотид, например, содержащий модифицированное нуклеиновое основание, модифицированную рибозу или модифицированную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный циклический динуклеотид содержит модифицированную фосфатную связь, например, тиофосфат.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING включает циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) с 2',5'- или 3',5'-фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления агонист STING включает циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) со стереохимией Rp или Sp вокруг фосфатных связей.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой Rp,Rp-дитио-2',3'-ди-AMP (например, Rp,Rp-дитио-с-[A(2',5')pA(3',5')p]), или его циклический динуклеотидный аналог. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой соединение, представленное в публикации патента США № US2015/0056224 (например, соединение на фиг. 2с, например, соединение 21 или соединение 22). В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой с-[G(2',5')pg(3',5')p], его О-замещенное дитиорибозой производное, или соединение, представленное на фиг. 4 публикаций PCT № WO 2014/189805 и WO 2014/189806. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой с-[A(2',5')pA(3',5')p] или его О-замещенное дитиорибозой производное, или представляет собой соединение, представленное на фиг. 5 публикаций PCT № WO 2014/189805 и WO 2014/189806. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой с-[G(2',5')pA(3',5')p] или его О-замещенное дитиорибозой производное, или представляет собой соединение, представленное на фиг. 5 публикаций PCT № WO 2014/189805 и WO 2014/189806. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой 2'-О-пропаргил-циклический-[A(2',5')pA(3',5')p] (2'-О-пропаргил-ML-CDA) или соединение, представленное на фиг. 7 публикации PCT № WO 2014/189806.

Другие иллюстративные агонисты STING описаны, например, в публикациях PCT № WO 2014/189805 и WO 2014/189806, и в публикации США № 2015/0056225.

Иллюстративные агонисты TLR.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает агонист Toll-подобного рецептора (TLR). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак молочной железы, плоскоклеточная карцинома, меланома, рак яичника, карцинома фаллопиевых труб, карцинома брюшины, саркома мягких тканей, меланома, рак молочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак эндометрия, рак шейки матки или базально-клеточная карцинома), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз (например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)), или лимфома (например, В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, мелколимфоцитарная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома)).

TLR представляют собой семейство паттерн-распознающих рецепторов, которые первоначально были идентифицированы в качестве сенсоров врожденной иммунной системы, которые распознают микробные патогены. У человека TLR включают TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8, TLR-9, и TLR-10. TLR-1, -2, -4, -5 и -6 экспрессируются на поверхности клеток и TLR-3, -7/8 и -9 экспрессируются в компартменте ER. Подгруппы дендритных клеток человека можно идентифицировать на основе различных паттернов экспрессии TLR. Миелоидная или "традиционная" подгруппа дендритных клеток человека экспрессирует TLR 1-8 и плазматитоидная подгруппа дендритных клеток экспрессирует только TLR-7 и TLR-9. Связывание лиганда с TLR активизирует каскад внутриклеточных каскадов передачи сигнала, которые индуцируют продукцию факторов, вовлеченных в воспаление и иммунитет. При стимуляции миелоидная подгруппа и плазматитоидная подгруппа дендритных клеток человека приводит к примированию антигенспецифических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и активации NK-клеток и Т-клеток, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR выбран из одного или нескольких из агониста TLR-1, агониста TLR-2, агониста TLR-3, агониста TLR-4, агониста TLR-5, агониста TLR-6, агониста TLR-7, агониста TLR-8, агониста TLR-9, агониста TLR-10, агониста TLR-1/2, агониста TLR-2/6 или агониста TLR-7/8. В одном варианте осуществления агонист TLR представляет собой агонист TLR7.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой имиквимод или 3-(2-метилпропил)-3,5,8-триазатрицикло[7.4.0.02.6]тридека-1(9),2(6),4,7,10,12-гексаен-7-амин. Имиквимод

или 3-(2-метилпропил)-3,5,8-триазатрицикло[7.4.0.02.6]тридека-1(9),2(6),4,7,10,12-гексаен-7-амин может связывать и активировать TLR-7 и/или TLR-8.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой 852A. 852A описан, например, в Inglefield et al., J Interferon Cytokine Res. 2008;28(4):253-63. 852A может связывать и активировать TLR-7 и/или TLR-8.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой бациллу Кальмета-Герена (BCG). BCG может связывать и активировать TLR-9.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой EMD 120108. EMD 120108 представляет собой синтетический олигонуклеотид, содержащий фосфоротиоатный олигодезоксинуклеотид. EMD 1201081 может связывать и активировать TLR-9, например, в моноцитах/макрофагах, плазматическоидных дендритных клетках (DC) и В-клетках, иницируя иммунные каскады передачи сигнала, активируя В-клетки и индуцируя продукцию цитокинов Т-хелперными клетками.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR представляет собой IMO-2055. IMO-2055 представляет собой синтетический олигонуклеотид, содержащий неметилированные CpG-динуклеотиды. Имитируя неметилированные последовательности CpG в бактериальной ДНК, IMO-2055 может связывать и активировать TLR-9, например, в моноцитах/макрофагах, плазматическоидных дендритных клетках (DC) и В-клетках, что приводит к инициации иммунных каскадов передачи сигнала, и активации В-клеток и DC, и индукции продукции цитокинов Т-хелперными клетками.

Другие иллюстративные агонисты TLR, которые можно использовать в комбинации, включают, например, агонисты TLR-1/2 (например, Pam3Cys), агонисты TLR-2 (например, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1 или Hib-OMP), агонисты TLR-3 (например, полирибозиновая:полирибозитидиловая кислота (поли I:C), полиаденозин-полиуридиновая кислота (поли AU), полиинозиновая-полицитидиловая кислота, стабилизированная поли-L-лизин и карбоксиметилцеллюлозой (Hiltonol®)), агонисты TLR-4 (например, монофосфорилипид А (MPL), LPS, сиалил-Tn (STn)), агонисты TLR-5 (например, бактериальный флагеллин), агонисты TLR-7 (например, имиквимод), агонисты TLR-7/8 (например, резиквимод или локсорибин) и агонисты TLR-9 (например, неметилированный CpG-динуклеотид (CpG-ODN)).

В другом варианте осуществления агонист TLR используют в комбинации с агонистом GITR, например, как описано в WO 2004060319 и международной публикации № WO 2014012479.

Иллюстративные ингибиторы VEGFR.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, ингибитор одного или нескольких из VEGFR (например, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) или VEGF). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, меланома, рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак пищевода, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), рак почки (например, почечно-клеточный рак), рак печени, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы или рак желудка), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лимфома).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор VEGFR представляет собой ваталаниба сукцинат (соединение A47) или соединение, описанное в EP 296122.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор VEGFR представляет собой ингибитор одного или нескольких из VEGFR-2, PDGFR-бета, KIT или Raf-киназы C, 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соединение A37) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/030377.

Другие иллюстративные ингибиторы каскада VEGFR, которые можно использовать в комбинациях, описанных в настоящем описании, включают, например, бевацизумаб (AVASTIN®), акситиниб (INLYTA®); бриваниба аланинат (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат); сорафениб (NEXAVAR®); пазопаниб (VOTRIENT®); сунитиниб малат (SUTENT®); сидираниб (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4); форетиниб (GSK1363089); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатиниб (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматиниб (GLEEVEC®); понатиниб (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозаниб (AV951, CAS 475108-18-0); регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0); бриваниб (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетаниб (CAPRELSA® или AZD6474); мотесаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации PCT № WO 02/066470); довитиниб димолочную кислоту (TKI258, CAS 852433-84-2); линфаниб (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантиниб (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртиниб (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазолил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамид (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[(3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[c]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8); 4-

метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид (BHГ712, CAS 940310-85-0); афлиберцепт (EYLEA®) и эндостатин (ENDOSTAR®).

Иллюстративные антитела против VEGF включают, но не ограничиваются ими, моноклональное антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и моноклональное антитело против VEGF A4.6.1, продуцируемое гибридомой ATCC HB 10709; рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, полученное согласно Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599. В одном варианте осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб (BV), также известный как *hu*-MAb VEGF или AVASTIN®. Оно содержит мутантные каркасные области IgG1 человека и антигенсвязывающие определяющие комплементарность области из моноклонального антитела мыши против hVEGF A.4.6.1, которое блокирует связывание VEGF человека с его рецепторами. Бевацизумаб и другие гуманизированные антитела против VEGF, кроме того, описаны в патенте США № 6884879, выданном 26 февраля 2005 года. Дополнительные антитела включают антитела серии G6 или B20 (например, G6-31, B20-4.1), как описано в публикации PCT № WO 2005/012359, публикации PCT № WO 2005/044853, содержание этих патентных заявок включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Для дополнительных антител см. патенты США № 7060269, 6582959, 6703020, 6054297, WO 98/45332, WO 96/30046, WO 94/10202, EP 0666868B1, публикации патентных заявок США № 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409 и 20050112126; и Popkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). Другие антитела включают антитела, которые связываются с функциональным эпитопом на VEGF человека, содержащим остатки F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K101, E103 и C104 или альтернативно содержащим остатки F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 и Q89.

Иллюстративные ингибиторы с-MET.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор с-MET. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак печени, рак щитовидной железы, опухоль головного мозга (например, глиобластома), рак почки (например, почечно-клеточный рак), рак головы и шеи (например, плоскоклеточная карцинома головы шеи)).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой соединение A17 или соединение, описанное в патенте США № 7767675 и 8420645). с-MET - рецепторная тирозинкиназа, сверхэкспрессируемая или мутантная во многих типах опухолевых клеток, играет ключевую роль в пролиферации опухолевых клеток, выживании, инвазии, метастазировании и ангиогенезе опухоли. Ингибирование с-MET может индуцировать клеточную смерть в опухолевых клетках, сверхэкспрессирующих белок с-MET или экспрессирующих конститутивно активированный белок с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой JNJ-38877605. JNJ-38877605 представляет собой перорально доступный низкомолекулярный ингибитор с-Met. JNJ-38877605 селективно связывается с с-MET, тем самым, ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая каскады передачи сигнала с-Met.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met представляет собой AMG 208. AMG 208 представляет собой селективный низкомолекулярный ингибитор с-MET. AMG 208 ингибирует лиганд-зависимую и лиганд-независимую активацию с-MET, ингибируя его тирозинкиназную активность, что может приводить к ингибированию роста клеток в опухолях, которые сверхэкспрессируют с-Met.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met представляет собой AMG 337. AMG 337 представляет собой перорально биодоступный ингибитор с-Met. AMG 337 селективно связывается с с-MET, тем самым, нарушая каскады передачи сигнала с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met представляет собой LY2801653. LY2801653 представляет собой перорально доступный низкомолекулярный ингибитор с-Met. LY2801653 селективно связывается с с-MET, тем самым ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая каскады передачи сигнала с-Met.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met представляет собой MSC2156119J. MSC2156119J представляет собой перорально биодоступный ингибитор с-Met. MSC2156119J селективно связывается с с-MET, ингибирует фосфорилирование с-MET и нарушает опосредуемые с-Met каскады передачи сигнала.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой капматиниб. Капматиниб также известен как INCB028060. Капматиниб представляет собой перорально биодоступный ингибитор с-MET. Капматиниб селективно связывается с с-Met, тем самым ингибируя фосфорилирование с-Met и нарушая каскады передачи сигнала с-Met.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой кризотиниб. Кризотиниб также известен как PF-02341066. Кризотиниб представляет собой перорально доступный ингибитор на основе аминопиридина рецепторной тирозинкиназы - киназы анапластической лимфомы (ALK) и с-Met/рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR). Кризотиниб конкурирующим с АТР образом связы-

вается с и ингибирует ALK-киназу и слитые белки ALK. Кроме того, кризотиниб ингибирует киназу с-Met и нарушает каскад передачи сигнала с-Met. В целом, это средство ингибирует рост опухолевых клеток.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой голватиниб. Голватиниб представляет собой перорально биодоступный двойной ингибитор киназ с-MET и VEGFR-2 с потенциальной антинеопластической активностью. Голватиниб связывает и ингибирует активность как с-MET, так и VEGFR-2, что может ингибировать рост опухолевых клеток и выживаемость опухолевых клеток, которые сверхэкспрессируют эти рецепторные тирозинкиназы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой тивантиниб. Тивантиниб также известен как ARQ 197. Тивантиниб представляет собой перорально биодоступный низкомолекулярный ингибитор с-MET. Тивантиниб связывается с белком с-MET и нарушает каскады передачи сигнала с-Met, что может индуцировать клеточную гибель в опухолевых клетках, сверхэкспрессирующих белок с-MET или экспрессирующих конститутивно активированный белок с-Met.

Иллюстративные ингибиторы TGF β .

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, злокачественная опухоль головного мозга (например, глиома), меланома, рак почки (например, почечноклеточный рак), плевральная злокачественная мезотелиома (например, рецидивирующая плевральная злокачественная мезотелиома) или рак молочной железы (например, метастазирующий рак молочной железы)).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- β представляет собой фресолимумаб (регистрационный номер CAS: 948564-73-6). Фресолимумаб также известен как GC1008. Фресолимумаб представляет собой моноклональное антитело человека, которое связывает и ингибирует изоформы 1, 2 и 3 TGF-бета.

Тяжелая цепь фресолимумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 300):

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKSCASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANYAQRFR
KGRVTITADESTSTYMESSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGLTLVTSSASTKGPSV
FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP
SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLQK.

Легкая цепь фресолимумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 301):

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
GTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC.

Фресолимумаб описан, например, в WO 2006/086469, US 8383780 и US 8591901.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- β представляет собой ХОМА 089. ХОМА 089 также известен как ХРА.42.089. ХОМА 089 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывает и нейтрализует лиганды TGF-бета 1 и 2.

Вариабельная область тяжелой цепи ХОМА 089 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 302):

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKF
QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGLTLVTSS

(описана в качестве SEQ ID NO: 6 в WO 2012/167143). Вариабельная область легкой цепи ХОМА 089 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 303):

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVSEDIIRPSGIPERISGS
NSNGTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGKTVTLG

(описана в качестве SEQ ID NO: 8 в WO 2012/167143).

Иллюстративные ингибиторы IDO/TDO.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак толстого кишечника, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичника, рак брюшины, рак фаллопиевых труб, рак молочной железы (например, метастазирующий или HER2-отрицательный рак молочной железы)), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лимфома, например, неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина (например, диффузная круп-

ноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL))).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO выбран из (4Е)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (также известен как INCB24360), индоксимода (1-метил-D-триптофан) или α-циклогексил-5Н-имидазо[5,1-а]изоиндол-5-этанола (также известен как NLG919).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой эпикадостат (регистрационный номер CAS: 1204669-58-8). Эпикадостат также известен как INCB24360 или INCB024360 (Incyte). Эпикадостат является мощным и селективным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1) с IC₅₀ 10 нМ, высокоселективным с точки зрения других родственных ферментов, таких как IDO2 или триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой индоксимод (New Link Genetics). Индоксимод, D-изомер 1-метил-триптофана, представляет собой перорально вводимый низкомолекулярный ингибитор каскада индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который нарушает механизмы, посредством которых опухоли ускользают от иммуноопосредуемого разрушения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой NLG919 (New Link Genetics). NLG919 представляет собой мощный ингибитор каскада IDO (индоламин-(2,3)-диоксигеназа) с Ki/EC₅₀ 7 нМ/75 нМ в бесклеточных анализах.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой F001287 (Flexus/BMS). F001287 представляет собой низкомолекулярный ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1).

Иллюстративные антагонисты A2AR.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает антагонист рецептора аденозина A2a (A2aR) (например, ингибитор каскада A2aR, например, ингибитор аденозина, например, ингибитор A2aR или CD-73). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой истрадефиллин (регистрационный номер CAS: 155270-99-8). Истрадефиллин также известен как KW-6002 или 8-[(Е)-2-(3,4-диметоксифенил)винил]-1,3-диэтил-7-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион. Истрадефиллин описан, например, в LeWitt et al. (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой тозаданант (Biotie). Тозаданант также известен как SYN115 или 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолин-4-ил-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид. Тозаданант блокирует эффект эндогенного аденозина в отношении рецепторов A2a, что приводит к усилению эффекта дофамина на рецептор D2 и ингибированию эффекта глутамата на рецептор mGluR5. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой преладанант (регистрационный номер CAS: 377727-87-2). Преладанант также известен как SCH 420814 или 2-(2-фуранил)-7-[2-[4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-пиперазинил]этил]7Н-пиразоло[4,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-амин. Преладанант был разработан в качестве лекарственного средства, которое действует в качестве мощного и селективного антагониста рецептора аденозина A2A.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой випаданан. Випаданан также известен как ВПВ014, V2006 или 3-[(4-амино-3-метилфенил)метил]-7-(фуран-2-ил)триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой PBF-509 (Palobiofarma). Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR, например PBF-509, вводят в суточной дозе приблизительно 80 мг, 160 мг или 240 мг.

Другие иллюстративные антагонисты A2aR включают, например, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 или ZM-241.385.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой антагонист каскада A2aR (например, ингибитор CD-73, например, антитело против CD73) MEDI9447. MEDI9447 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к CD73. Нацеливание на внеклеточную продукцию аденозина посредством CD73 может снизить иммуносупрессивные эффекты аденозина. Сообщалось, что MEDI9447 обладает рядом видов активности, например, ингибированием активности эктонуклеотидазы CD73, смягчением опосредуемого AMP подавления лимфоцитов и ингибированием роста сингенной опухоли. MEDI9447 может запускать изменения как в миелоидных, так и лимфоидных инфильтрирующих лейкоцитарных популяциях в микроокружении опухоли. Эти изменения включают, например, увеличение уровня CD8-эффекторных клеток и активированных макрофагов, а также снижение пропорций супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторных Т-лимфоцитов.

Иллюстративные онколитические вирусы.

В некоторых вариантах осуществления комбинация, как описано в настоящем описании, включает онколитический вирус. В некоторых вариантах осуществления онколитические вирусы способны селективно реплицироваться в злокачественных клетках и запускать их смерть или замедление роста. В некоторых случаях онколитические вирусы не имеют эффекта или имеют минимальный эффект на незлока-

чественные клетки. Онколитический вирус включает, но не ограничивается ими, онколитический аденовирус, онколитические вирусы простого герпеса, онколитический ретровирус, онколитический парвовирус, онколитический вирус коровьей оспы, онколитический вирус Синбис, онколитический вирус гриппа или онколитический РНК-вирус (например, онколитический реовирус, онколитический вирус болезни Ньюкасла (NDV), онколитический вирус кори или онколитический вирус везикулярного стоматита (VSV)).

В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус представляет собой вирус, например, рекомбинантный онколитический вирус, описанный в US2010/0178684 A1, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный онколитический вирус содержит последовательность нуклеиновой кислоты (например, гетерологичную последовательность нуклеиновой кислоты), кодирующую ингибитор иммунного или воспалительного ответа, например, как описано в US2010/0178684 A1, включенном в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный онколитический вирус, например, онколитический NDV, содержит проапоптотический белок (например, апоптин), цитокин (например, GM-CSF, CSF, интерферон-гамма, интерлейкин-2 (IL-2), фактор некроза опухоли-альфа), иммуноглобулин (например, антитело против фибронектина ED-B), ассоциированный с опухолью антиген, биспецифический адаптерный белок (например, биспецифическое антитело или фрагмент антитела, направленные против белка HN NDV и Т-клеточного костимулирующего рецептора, такого как CD3 или CD28; или слитый белок между IL-2 человека и одноцепочечным антителом, направленным против белка HN NDV). См., например, Zamarin et al., *Future Microbiol.* 7,3(2012):347-67, включенную в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус представляет собой химерный онколитический NDV, описанный в US 8591881 B2, US 2012/0122185 A1 или US 2014/0271677 A1, каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус включает кондиционально репликативный аденовирус (CRAd), который сконструирован для репликации исключительно в злокачественных клетках. См., например, Alemany et al., *Nature Biotechnol.* 18 (2000): 723-27. В некоторых вариантах осуществления онколитический аденовирус включает вирус, описанный в табл. 1 на стр. 725 Alemany et al., включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Иллюстративные онколитические вирусы включают, но не ограничиваются ими, следующие:

онколитический аденовирус группы В (ColoAd1) (PsiOxus Therapeutics Ltd.) (см., например, идентификационный номер клинических испытаний: NCT02053220);

ONCOS-102 (ранее называемый CGTG-102), который представляет собой аденовирус, содержащий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (Oncos Therapeutics) (см., например, идентификатор клинических испытаний: NCT01598129);

VCN-01, который представляет собой генетически модифицированный онколитический аденовирус человека, кодирующий гиалуронидазу PH20 человека (VCN Biosciences, S.L.) (см., например, идентификаторы клинических испытаний: NCT02045602 и NCT02045589);

кондиционально репликативный аденовирус ICOVIR-5, который представляет собой вирус, происходящий из аденовируса серотипа 5 человека дикого типа (Had5), модифицированный для селективной репликации в злокачественных клетках с нарушенной регуляцией каскада ретинобластомы/E2F (Institut Catala d'Oncologia) (см., например, идентификатор клинических испытаний: NCT01864759);

целивир, который содержит происходящие из костного мозга аутологичные мезенхимные стволовые клетки (MSC), инфицированные ICOVIR5, онколитическим аденовирусом (Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain/ Ramon Alemany) (см., например, идентификатор клинических испытаний: NCT01844661);

CG0070, который представляет собой кондиционально реплицирующийся онколитический аденовирус серотипа 5 (Ad5), в котором промотор E2F-1 человека контролирует экспрессию необходимых вирусных генов E1a, тем самым, ограничивая репликацию вируса и цитотоксичность в отношении опухолевых клеток с дефектом каскада Rb (Cold Genesys, Inc.) (см., например, идентификатор клинических испытаний: NCT02143804); или

DNX-2401 (ранее называемый Delta-24-RGD), который представляет собой аденовирус, сконструированный для селективной репликации в клетках с дефектом каскада ретинобластомы (Rb) и для инфицирования клеток, которые более эффективно экспрессируют определенные RGD-связывающие интегрины (Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/ DNAtrix, Inc.) (см., например, идентификатор клинических испытаний: NCT01956734).

В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус, описанный в настоящем описании, вводят посредством инъекции, например, подкожной, внутриартериальной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции. В некоторых вариантах осуществления онколитический вирус, описанный в настоящем описании, вводят внутрь опухоли, трансдермально, трансмукозально, перорально, интраназально или посредством легочного введения.

Иллюстративные вакцины, например, каркасные вакцины.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает вакцину, например, каркасную вакцину. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании.

Вакцины против злокачественной опухоли описаны, например, в публикациях РСТ № WO 2007/070660 и WO 2012/167230, EP 1960009 B1, патентах США № US 8067237 и US 8932583, и публикации США № US 2011/0020216. Компоненты, которые можно использовать в вакцинах против злокачественной опухоли (например, имплантируемые каркасные материалы) описаны, например, в публикациях РСТ № WO 2009/102465 и WO 2013/106852. Способы, которые можно использовать для введения вакцин против злокачественной опухоли, описаны, например, в публикациях РСТ № WO 2013/158673, WO 2012/048165 и WO 2012/149358.

В некоторых вариантах осуществления вакцина против злокачественной опухоли включает макропористый каркас, содержащий (i) клетки или композицию для привлечения клеток, и (ii) сигнал рассредоточения, способный индуцировать или ускорять миграцию клеток, и (iii) биоактивную композицию, нанесенную или посаженную на/в каркас, которая вызывает модификацию клеток, привлеченных к каркасу. Миграцию модифицированных клеток можно ускорять посредством открытых взаимосвязанных макропор и сигнала рассредоточения.

В некоторых вариантах осуществления вакцина против злокачественной опухоли индуцирует эндогенный иммунный ответ на злокачественную мишень посредством введения пористого каркаса, содержащего композицию для привлечения и композицию антигена-мишени, где эндогенные антигенпрезентирующие клетки привлекаются к каркасу для взаимодействия с антигеном, и где указанные клетки остаются до тех пор, пока сигнал рассредоточения не индуцирует выход в ткань лимфатического узла снаружи каркаса, тем самым, стимулируя эндогенный иммунный ответ на указанную злокачественную мишень.

В некоторых вариантах осуществления вакцину против злокачественной опухоли используют для удаления клеток-мишеней из млекопитающего с использованием каркасной композиции.

В некоторых вариантах осуществления вакцину против злокачественной опухоли *in situ* получают путем привлечения злокачественных клеток к имплантированному каркасу и уничтожения клеток с использованием цитотоксического средства.

В некоторых вариантах осуществления в качестве компонента каркаса используют цитозингуанозиновый олигонуклеотид (CpG-ODN), который может эффективно перепрограммировать и рассредоточивать дендритные клетки, привлеченные к каркасу, и индуцировать эффективный противоопухолевый ответ.

В некоторых вариантах осуществления используют полиинозин-полицитидиловую кислоту (поли I:C) и/или CpG ODN для проявления синергичного эффекта на ингибирование опухоли.

В некоторых вариантах осуществления используют пористые стержни, содержащие соединение для привлечения иммунных клеток (например, GM-CSF) и соединение для активации иммунных клеток (например, CpG ODN), и необязательно содержащий антиген, такой как лизат опухоли, например, для индукции иммунного ответа на вакцинный антиген. В некоторых вариантах осуществления поры, которые способствуют привлечению или высвобождению клеток, формируются *in situ* в гидрогелях после инъекции гидрогеля. В некоторых вариантах осуществления для введения используют инъекционный запоминающий форму пористый полимер гидрогеля.

В других вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем описании, включают вакцину против злокачественной опухоли или новообразования. Неограничивающие примеры вакцин против новообразований, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, таких как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF, вакцины на основе ДНК, вакцины на основе РНК и вакцины на основе трансдукции вируса. Вакцина против злокачественной опухоли может быть профилактической или терапевтической.

Были разработаны многие экспериментальные стратегии для вакцинации против опухолей (см. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; также см. Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition). В одной из этих стратегий вакцину получают с использованием аутологических или аллогенных опухолевых клеток. Было показано, что эти клеточные вакцины являются наиболее эффективными, когда опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. Было показано, что GM-CSF является мощным активатором представления антигена для вакцинации против опухолей (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:3539-43).

Комбинации, описанные в настоящем описании, например, блокаду PD-1, можно использовать совместно с коллекцией рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессируемых в опухоли, для достижения иммунного ответа на эти белки. Эти белки обычно рассматриваются иммунной системой как соб-

ственные антигены и, таким образом, она толерантна к ним. Опухолевый антиген также может включать белок теломеразу, который требуется для синтеза теломер хромосом и который экспрессируется более чем в 85% злокачественных опухолей и только в ограниченном количестве соматических тканей (Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013) (эти соматические ткани можно защитить от иммунной атаки различными способами). Опухолевый антиген также может представлять собой "неоантигены", экспрессируемые в злокачественных клетках вследствие соматических мутаций, которые изменяют белковую последовательность или создают слитые белки между двумя неродственными последовательностями (т.е. bcr-abl в филадельфийской хромосоме), или идиотип в случае В-клеточных опухолей.

Другие вакцины против опухоли могут включать белки из вирусов, вовлеченных в злокачественные опухоли человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и герпес-вирус саркомы Капоши (KHSV) и вирус Эпштейна-Барра (EBV). Другой формой специфического опухолевого антигена, которую можно использовать вместе с блокадой PD-1 являются очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные непосредственно из опухолевой ткани. Эти белки теплового шока содержат фрагменты белков из опухолевых клеток, и эти HSP являются высокоэффективными в отношении доставки в антигенпрезентирующие клетки для индукции опухолевого иммунитета (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

Дендритные клетки (DC) представляют собой эффективные антигенпрезентирующие клетки, которые можно использовать для индукции антигенспецифических ответов. DC можно продуцировать *ex vivo* и нагружать различными белковыми и пептидными антигенами, а также экстрактами опухолевых клеток (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC также можно трансдуцировать генетическими способами для экспрессии этих опухолевых антигенов. DC были подвергнуты слиянию непосредственно с опухолевыми клетками для целей иммунизации (Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). В качестве способа вакцинации, иммунизацию посредством DC можно эффективно комбинировать с другим средством, например, блокадой PD-1, для активации более мощных противоопухолевых ответов.

Иллюстративные биспецифические связывающие Т-клетки средства.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, желудочно-кишечный рак, меланома или рак легкого) или гематологической злокачественной опухоли (например, лимфома (например, неходжкинская лимфома) или лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз)).

Биспецифические связывающиеся с Т-клетками средства (BiTE®) представляют собой класс искусственных биспецифических моноклональных антител, которые могут нацеливать иммунную систему хозяина, например, цитотоксическую активность Т-клеток, против злокачественных клеток. Биспецифические связывающиеся с Т-клетками средства могут образовывать связь между Т-клетками и опухолевыми клетками, которая обеспечивает проявление Т-клетками цитотоксической активности в отношении опухолевых клеток путем продукции белков, таких как перфорин и гранзимы, независимо от присутствия МНС I или костимулирующих молекул. Эти белки входят в опухолевые клетки и инициируют апоптоз клеток. Это действие имитирует физиологические процессы, наблюдаемые в ходе атак Т-клеток против опухолевых клеток.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство представляет собой слитый белок, содержащий два одноцепочечных варибельных фрагмента (scFv) из различных антител. В некоторых вариантах осуществления один из scFv связывается с Т-клетками, например, через рецептор CD3, а другой - с опухолевыми клетками, например, через опухолеспецифическую молекулу.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство представляет собой биспецифическую молекулу антитела против NKG2A и CD138, или биспецифическую молекулу антитела против CD3 и TCR. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство представляет собой биспецифическую молекулу антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном (например, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2, среди прочих).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство представляет собой блинатумомаб (регистрационный номер CAS: 853426-35-4).

Блинатумомаб также известен как MT103. Блинатумомаб специфически нацелен на участок CD3 для Т-клеток и участок CD19 для В-клеток.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство представляет собой MT110. MT110 представляет собой одноцепочечное антитело, которое нацелено на EpCAM и CD3. MT110 описано, например, в Amann et al., *J Immunother.* 2009; 32(5):452-64.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство нацелено на ассоциированный с меланомой хондроитинсульфат протеогликан (MCSP). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство нацелено на CD33. В

некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство включает трастузумаб (нацеленный на HER2/neu), цетуксимаб или панитумумаб (оба из которых нацелены на рецептор EGF), и их функциональный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое связывающееся с Т-клетками средство нацелено на CD66e и EphA2.

Иллюстративный агонист G1TR.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает агонист G1TR. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли или гематологической злокачественной опухоли.

Иллюстративные агонисты G1TR включают, например, слитые белки G1TR и антитела против G1TR (например, двухвалентные антитела против G1TR), такие как слитый белок G1TR, описанный в патенте США № 6111090, патенте Европы № 0920505B1, патенте США № 8586023, публикациях PCT № WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело против G1TR, описанное, например, в патенте США № 7025962, патенте Европы № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, патенте Европы № EP 1866339, публикациях PCT № WO 2011/028683, патенте США № 8709424, публикации PCT № WO 2013/039954, международной публикации № WO2013/039954, публикации США № US2014/0072566, международной публикации № WO 2015/026684, публикации PCT № WO 2005/007190, публикации PCT № WO 2007/133822, публикации PCT № WO 2005/055808, публикации PCT № WO 99/40196, публикации PCT № WO 2001/03720, публикации PCT № WO 99/20758, патенте США № 6689607, публикации PCT № WO 2006/083289, публикации PCT № WO 2005/115451, патенте США № 7618632, публикации PCT № WO 2011/051726, международной публикации № WO 2004060319 и международной публикации № WO 2014012479.

В одном варианте осуществления агонист G1TR используют в комбинации с ингибитором PD-1, например, как описано в WO 2015/026684.

В другом варианте осуществления агонист G1TR используют в комбинации с агонистом TLR, например, как описано в WO 2004060319 и международной публикации № WO 2014012479.

Ингибиторы молекул иммунной точки контроля

В одном варианте осуществления комбинации, описанные в настоящем описании, включают ингибитор PD-1, например, антитело против PD-1, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления комбинация ингибитора PD-1 включает ингибитор PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В вариантах осуществления комбинация антитела против PD-1 и антитела против PD-L1 присутствует в качестве отдельных антител. В других вариантах осуществления антитело против PD-1 и антитело против PD-L1 присутствуют в одной и той же молекуле антитела, например, в виде биспецифической или мультиспецифической молекулы антитела.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела против PD-1, описанную в US 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 г., под названием "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof", включенной в качестве ссылки в полном объеме. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает по меньшей мере один или два переменных домена тяжелой цепи (необязательно, включающих константную область), по меньшей мере один или два переменных домена легкой цепи (необязательно, включающих константную область), или оба из них, содержащих аминокислотную последовательность BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D или BAP049-Clone-E; или как описано в табл. 1 US 2015/0210769, или кодируемых нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательностью, по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичной) любой из вышеупомянутых последовательностей. Молекула антитела против PD-1 необязательно содержит лидерную последовательность из тяжелой цепи, легкой цепи или обеих из них, как показано в табл. 4 US 2015/0210769; или последовательность, по существу идентичную ей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает по меньшей мере одну, две или три определяющих комплементарность области (CDR) из переменной области тяжелой цепи и/или переменной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-Clone-A, BAP049-Clone-B, BAP049-Clone-C, BAP049-Clone-D, или BAP049-Clone-E; или как описано в табл. 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательности, по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичной) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из переменной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в табл. 1 US 2015/0210769, или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько из CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более

изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариательной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 US 2015/0210769 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-1 включает замену в CDR легкой цепи, например, одну или несколько замен в CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает замену в CDR3 легкой цепи в положении 102 вариательной области легкой цепи, например, замену остатка цистеина на тирозин, или замену остатка цистеина на серин, в положении 102 вариательной области легкой цепи согласно таблице 1 (например, SEQ ID NO: 16 или 24 для последовательности мыши или химерной последовательности, немодифицированной; или любая из SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 или 78 для модифицированной последовательности).

В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариательных областей тяжелой и легкой цепей, содержащих аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 US 2015/0210769 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько из CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-1 включает:

(a) вариательную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 GYTFTTY (SEQ ID NO: 261) (SEQ ID NO: 4, представленная в табл. 1 US 2015/0210769), аминокислотную последовательность VHCDR2 YPGTGG (SEQ ID NO: 262) (SEQ ID NO: 5, представленная в табл. 1 US 2015/0210769), и аминокислотную последовательность VHCDR3 WTTGTGAY (SEQ ID NO: 263) (SEQ ID NO: 3, представленная в табл. 1 US 2015/0210769); и

вариательную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SQSLDGSNQKNF (SEQ ID NO: 264) (SEQ ID NO: 13, описанная в табл. 1 US 2015/0210769), аминокислотную последовательность VLCDR2 WAS (SEQ ID NO: 265) (SEQ ID NO: 14, описанная в табл. 1 US 2015/0210769) и аминокислотную последовательность VLCDR3 DYSYPY (SEQ ID NO: 266) (SEQ ID NO: 33, описанная в табл. 1 US 2015/0210769);

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из TYWMH (SEQ ID NO: 267) (SEQ ID NO: 1, описанная в таблице 1 US 2015/0210769); аминокислотную последовательность VHCDR2 NIYPGTGGSNFDEKFKN (SEQ ID NO: 268) (SEQ ID NO: 2, описанная в табл. 1 US 2015/0210769); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 263; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 KSSQSLDGSNQKNFLT (SEQ ID NO: 269) (SEQ ID NO: 10, описанная в табл. 1 US 2015/0210769), аминокислотную последовательность VLCDR2 WASTRES (SEQ ID NO: 270) (SEQ ID NO: 11, описанная в табл. 1 US 2015/0210769), и аминокислотную последовательность VLCDR3 QNDYSYPYT (SEQ ID NO: 271) (SEQ ID NO: 32, описанная в табл. 1 US 2015/0210769);

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 272) (SEQ ID NO: 224, описанная в US 2015/0210769), аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 262, и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 263; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 264, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 265 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 266; или

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 272; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 268; и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 263; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 269, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 270 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 271.

В комбинациях, описанных в настоящем описании ниже, в другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 содержит (i) вариательную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 261 или SEQ ID NO: 272; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 268 или SEQ ID NO: 262; и аминокис-

лотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 263; и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 269 или SEQ ID NO: 264, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 270 или SEQ ID NO: 265, и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 271 или SEQ ID NO: 266.

В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-1 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 267. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 261. В другом варианте осуществления молекула антитела против PD-1 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 272.

В других вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело против PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба или пидилизумаба.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Альтернативные названия ниволумаба включают MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 или BMS-936558. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб (регистрационный номер CAS: 946414-94-4). Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное IgG4-антитело, которое специфически блокирует PD-1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1, описаны в US 8008449 и WO 2006/121168. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб, имеющий последовательность, описанную в настоящем описании (или последовательность, по существу идентичную или сходную, например, с последовательностью, по меньшей мере на 85, 90, 95% или выше идентичной с указанной последовательностью).

Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей ниволумаба являются следующими:

Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 304)

```
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKRY
YADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF
LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK
```

Легкая цепь (SEQ ID NO: 305)

```
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP
ARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQSSNWPRFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (также называемый ламбролизумабом, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEY-TRUDA®; Merck) представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-антитело, которое связывается с PD-1. Пембролизумаб и другие гуманизированные антитела против PD-1 описаны в Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335. Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей пембролизумаба являются следующими:

Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 306)

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD	100
YRFDMGFDYW GQGTITVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT	200
YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT CVVVDVDSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY	300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT	350
LPSPQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSD	400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK	447

Легкая цепь (SEQ ID NO: 307)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGSYLHWYQQKPGQAPRL	50
LIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLP	100
TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKV	150
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV	200
THQGLSSPVTKSFNRGEC	218

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб, описанный,

например, в US 8354509 и WO 2009/114335 и имеющий последовательность, описанную в настоящем описании (или последовательность, по существу идентичную или сходную с ней, например, последовательность, по меньшей мере на 85, 90, 95% или выше идентичную указанной последовательности).

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пидилизумаб. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD-1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела против PD-1 описаны в WO 2009/101611.

Другие антитела против PD-1 включают AMP 514 (Amplimmune), среди прочих, например, антитела против PD-1, описанные в US 8609089, US 2010028330 и/или US 20120114649.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, содержащий внеклеточную или связывающую PD-1 часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, Fc-область последовательности иммуноглобулина). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; например, описанный в WO 2010/027827 и WO 2011/066342), представляет собой слитую конструкцию PD-L2-растворимый Fc-рецептор, которая блокирует взаимодействие между PD-1 и B7-H1.

Иллюстративные ингибиторы PD-L1 или PD-L2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления молекула антитела против PD-L1 выбрана из молекулы антитела, приведенной в разделе "Сущность изобретения" и в разделе под названием "Иллюстративные молекулы антител против PD-L1", описанном в настоящем описании.

В других вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MSB0010718C. MSB0010718C (также обозначаемое как A09-246-2; Merck Serono) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1. Пембролизумаб и другие гуманизированные антитела против PD-L1 описаны в WO 2013/079174 и имеют последовательность, описанную в ней (или последовательность, по существу идентичную или сходную с ней, например, последовательность, по меньшей мере на 85, 90, 95% или выше идентичную указанной последовательности).

Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей MSB0010718C включают по меньшей мере следующие:

Тяжелая цепь (SEQ ID NO: 308) (SEQ ID NO: 24, как описано в WO 2013/079174)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKLEWVSSIYPSSGGITF

YADKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWGQGLTVTVSS

Легкая цепь (SEQ ID NO: 309) (SEQ ID NO: 25, как описано в WO 2013/079174)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGKAPKLMIDVSN

RPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой YW243.55.S70. Антитело YW243.55.S70 представляет собой антитело против PD-L1, описанное в WO 2010/077634 (последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей, представленные в SEQ ID NO: 20 и 21 соответственно) и имеющее последовательность, описанную в ней (или последовательность, по существу идентичную или сходную ей, например, последовательность, по меньшей мере на 85, 90, 95% или выше идентичную указанной последовательности).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело против PD-L1, описанное в WO 2007/005874 и имеющее последовательность, описанную в ней (или последовательность, по существу идентичную или сходную с ней, например, последовательность, по меньшей мере на 85, 90, 95% или выше идентичную указанной последовательности).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDPL3280A (Genentech/Roche). MDPL3280A представляет собой моноклональное IgG1-антитело человека с оптимизированной областью Fc, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие моноклональные антитела человека к PD-L1 описаны в патенте США № 7943743 и в публикации США № 20120039906.

В других вариантах осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой AMP-224. AMP-224 представляет собой слитую конструкцию PD-L2-растворимый рецептор Fc, которая блокирует взаимодействие между PD-1 и B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune; например, описанный в WO 2010/027827 и WO 2011/066342).

Иллюстративные ингибиторы LAG-3

В одном варианте осуществления комбинации, описанные в настоящем описании, включают ингибитор LAG-3, например, антитело против LAG-3, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления комбинация ингибитора LAG-3 включает ингибитор PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело

против LAG-3 и антитело против PD-L1 в комбинации присутствуют в качестве отдельных антител. В других вариантах осуществления антитело против LAG-3 и антитело против PD-L1 находятся в одной молекуле антитела, например, в качестве биспецифической или мультиспецифической молекулы антитела.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор LAG-3. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли или гематологической злокачественной опухоли.

В одном варианте осуществления антитело против LAG-3 представляет собой молекулу антитела против LAG-3, описанную в US 2015/0259420, поданной 13 марта 2015 г., под названием "Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof", включенной в качестве ссылки в полном объеме. В одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 включает по меньшей мере один или два вариабельных домена тяжелой цепи (необязательно включающих константную область), по меньшей мере один или два вариабельных домена легкой цепи (необязательно включающих константную область), или оба из них, содержащих аминокислотную последовательность любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J; или как описано в табл. 1 US 2015/0259420, или кодируемых нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 включает по меньшей мере одну, две или три определяющих комплементарность области (CDR) из вариабельной области тяжелой цепи и/или вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J; или как описано в табл. 1 US 2015/0259420, или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 US 2015/0259420 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 US 2015/0259420 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1. В определенных вариантах осуществления молекула антитела против PD-L1 включает замену CDR легкой цепи, например, одну или несколько замен в CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или, в совокупности, все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1 US 2015/0259420. В од-

ном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 GFTLTNY (SEQ ID NO: 274) (SEQ ID NO: 4, описанная в табл. 1 US 2015/0259420), аминокислотную последовательность VHCDR2 NTDTGE (SEQ ID NO: 281) (SEQ ID NO: 5, описанная в табл. 1 US 2015/0259420) и аминокислотную последовательность VHCDR3 NPPYYYGTNNAEAMDY (SEQ ID NO: 277) (SEQ ID NO: 3, описанная в табл. 1 US 2015/0259420); и

вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SQDISNY (SEQ ID NO: 282) (SEQ ID NO: 13, описанная в табл. 1 US 2015/0259420), аминокислотную последовательность VLCDR2 YTS (SEQ ID NO: 283) (SEQ ID NO: 14, описанная в табл. 1 US 2015/0259420), и аминокислотную последовательность VLCDR3 YYNLPW (SEQ ID NO: 284) (SEQ ID NO: 15, описанная в табл. 1 US 2015/0259420);

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 NYGMN (SEQ ID NO: 273) (SEQ ID NO: 1, описанная в табл. 1 US 2015/0259420); аминокислотную последовательность VHCDR2 WINTDTGEPTYADDFKG (SEQ ID NO: 276) (SEQ ID NO: 2, описанная в табл. 1 US 2015/0259420); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 277; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SSSQDISNYLN (SEQ ID NO: 278) (SEQ ID NO: 10, описанная в табл. 1 US 2015/0259420), аминокислотную последовательность VLCDR2 YTSTLHL (SEQ ID NO: 279) (SEQ ID NO: 11, описанная в табл. 1 US 2015/0259420), и аминокислотную последовательность VLCDR3 QQYYNLPWT (SEQ ID NO: 280) (SEQ ID NO: 12, описанная в табл. 1 US 2015/0259420);

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 275) (SEQ ID NO: 286, описанная в US 2015/0259420), аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 281 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 277; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 282, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 283, и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 284; или

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 275; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 276; и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 277; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 278, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 279, и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 280.

В другом варианте осуществления в комбинациях, описанных в настоящем описании ниже, молекула антитела против LAG-3 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 275; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 276; и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 277; и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 278, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 279 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 280.

В другом варианте осуществления в комбинациях, представленных в настоящем описании ниже, молекула антитела против LAG-3 включает:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), включающую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 274 или SEQ ID NO: 275; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 281 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 277; и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), включающую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 282, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 283 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 284.

В одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 273. В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 274. В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 275.

В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG-3 представляет собой BMS-986016. BMS-986016 (также обозначаемое как BMS986016; Bristol-Myers Squibb) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с LAG-3. BMS-986016 и другие гуманизированные антитела про-

тив LAG-3 описаны в US 2011/0150892, WO 2010/019570 и WO 2014/008218.

Иллюстративные ингибиторы TIM-3.

В одном варианте осуществления комбинации, описанные в настоящем описании, включают ингибитор TIM-3, например, антитело против TIM-3, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления комбинация ингибитора TIM-3 включает ингибитор PD-L1, например, молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против TIM-3 и антитело против PD-L1 в комбинации присутствуют в качестве отдельных антител. В других вариантах осуществления антитело против TIM-3 и антитело против PD-L1 присутствуют в одной и той же молекуле антитела, например, в качестве биспецифической или мультиспецифической молекулы антитела.

В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела против TIM-3, описанную в US 2015/0218274, опубликованной 6 августа 2015 г., под названием "Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof", включенной в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В одном варианте осуществления молекула антитела против TIM-3 включает по меньшей мере один или два переменных домена тяжелой цепи (необязательно включающих константную область), по меньшей мере один или два переменных домена легкой цепи (необязательно включающих константную область), или оба из них, содержащих аминокислотную последовательность ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; или как описано в табл. 1-4 US 2015/0218274; или кодируемых нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4; или последовательность, по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичную) любой из вышеупомянутых последовательностей. Молекула антитела против TIM-3 необязательно содержит лидерную последовательность из тяжелой цепи, легкой цепи, или обеих из них, как показано в US 2015/0218274; или последовательность, по существу идентичную ей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против TIM-3 включает по меньшей мере одну, две или три определяющих комплементарность области (CDR) из переменной области тяжелой цепи и/или переменной области легкой цепи антитела, описанного в настоящем изобретении, например, антитела, выбранного из любого из ABTIM3, ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, ABTIM3-hum23; или как описано в табл. 1-4 US 2015/0218274; или кодируемого нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4; или последовательностью, по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80, 85, 90, 92, 95, 97, 98, 99% или более идентичной) любой из вышеупомянутых последовательностей.

В другом варианте осуществления молекула антитела против TIM-3 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из переменной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в таблицах 1-4 US 2015/0218274 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1-4 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4.

В другом варианте осуществления молекула антитела против TIM-3 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или, в совокупности, все CDR) из переменной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1-4 US 2015/0218274 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1-4 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4. В определенных вариантах осуществления молекула антитела против TIM-3 включает замену в CDR легкой цепи, например, одну или несколько замен в CDR1, CDR2 и/или CDR3 легкой цепи.

В другом варианте осуществления молекула антитела против TIM-3 включает по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или, в совокупности, все CDR) из переменной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в табл. 1-4 US 2015/0218274 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4. В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или, в совокупности, все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, аминокислотных замен или делеций, относительно аминокислотной последовательности, представленной в табл. 1-4 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в табл. 1-4.

довательностью, представленной в табл. 1-4.

В одном варианте осуществления молекула антитела против TIM-3 включает:

(а) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из GYTFTSY (SEQ ID NO: 285) (SEQ ID NO: 9, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); аминокислотную последовательность VHCDR2 YPGNGD (SEQ ID NO: 286) (SEQ ID NO: 10, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); и аминокислотную последовательность VHCDR3 VGGAFPM DY (SEQ ID NO: 287) (SEQ ID NO: 5, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); и

вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SESVEYYGTSL (SEQ ID NO: 288) (SEQ ID NO: 12, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274), аминокислотную последовательность VLCDR2 AAS (SEQ ID NO: 289) (SEQ ID NO: 13, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274), и аминокислотную последовательность VLCDR3 SRKDPS (SEQ ID NO: 290) (SEQ ID NO: 14, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274);

(b) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SYN MH (SEQ ID NO: 291) (SEQ ID NO: 3, описанная в таблицах 1-4 US 2015/0218274); аминокислотную последовательность VHCDR2 DIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 292) (SEQ ID NO: 4, описанная в таблицах 1-4 US 2015/0218274); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 287; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 RASESVEYYGTSLMQ (SEQ ID NO: 293) (SEQ ID NO: 6, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274), аминокислотную последовательность VLCDR2 AASNVES (SEQ ID NO: 294) (SEQ ID NO: 7, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274), и аминокислотную последовательность VLCDR3 QQSRKDPST (SEQ ID NO: 295) (SEQ ID NO: 8, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274);

(c) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 285; аминокислотную последовательность VHCDR2 YPGSGD (SEQ ID NO: 296) (SEQ ID NO: 25, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 287; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 288, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 289 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 290;

(d) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 291; аминокислотную последовательность VHCDR2 DIYPGSGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 297) (SEQ ID NO: 24, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 287; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 293, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 294 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 295;

(e) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 285; аминокислотную последовательность VHCDR2 YPGQGD (SEQ ID NO: 298) (SEQ ID NO: 31, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 287; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 288, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 289 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 290; или

(f) VH, содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 291; аминокислотную последовательность VHCDR2 DIYPGQGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 299) (SEQ ID NO: 30, описанная в табл. 1-4 US 2015/0218274); и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 287; и

VL, содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 293, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 294 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 295.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли или гематологической злокачественной опухоли.

Иллюстративные антитела против TIM-3 описаны в патенте США № 8552156, WO 2011/155607, EP 2581113 и публикации США № 2014/044728.

Иллюстративные ингибиторы CTLA-4.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли или гематологической злокачественной опухоли.

Иллюстративные антитела против CTLA-4 включают тремелиумаб (моноклональные IgG2-антитело, доступное от Pfizer, ранее известное как тицилиумаб, CP-675,206) и ипилиумаб (антитело

CTLA-4, также известное как MDX-010, CAS № 477202-00-9).

В одном варианте осуществления комбинация включает молекулу антитела против PD-1, например, как описано в настоящем описании, и антитело против CTLA-4, например, ипилимумаб. Иллюстративные дозы, которые можно использовать, включают дозу молекулы антитела против PD-1 приблизительно от 1 до 10 мг/кг, например 3 мг/кг, и дозу антитела против CTLA-4, например ипилимумаба, приблизительно 3 мг/кг.

Другие иллюстративные антитела против CTLA-4 описаны, например, в патенте США № 5811097.

Иллюстративные ингибиторы IAP.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор ингибитора белка апоптоза (IAP). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак молочной железы, рак яичника или рак поджелудочной железы), например, гематологической злокачественной опухоли (например, множественная миелома).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IAP представляет собой (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид (соединение A21) или соединение, описанное в патенте США № 8552003.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IAP, например, (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид (соединение A21) или соединение, описанное в патенте США № 8552003, вводят в дозе приблизительно 1800 мг, например, один раз в неделю.

Иллюстративные ингибиторы EGFR.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак поджелудочной железы, рак молочной железы или рак толстого кишечника).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/184757.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/184757, вводят в дозе 150-250 мг, например, в сутки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/184757, вводят в дозе приблизительно 150, 200 или 250 мг, или приблизительно 150-200 или 200-250 мг.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR выбран из одного или нескольких из эрлотиниба, gefитиниба, цетуксимаба, панитумумаба, нецитумумаба, PF-00299804, нимотузумаба или RO5083945.

Иллюстративные ингибиторы mTOR.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор мишени рапамицина (mTOR). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак предстательной железы, рак молочной железы, злокачественная опухоль головного мозга, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак почки или рак печени, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), рак респираторной системы/торакальный рак, саркома, рак кости, немелкоклеточный рак легкого, эндокринный рак, астроцитомы, рак шейки матки, неврологический рак, рак желудка или меланома), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз (например, лимфоцитарный лейкоз), например, лимфома, или например, множественная миелома).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой дактолисиб (соединение A4) или 8-(6-метокси-пиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметил-фенил)-1,3-дигидро-имидазо[4,5-с]хинолин-2-он (соединение A41), или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2006/122806.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (также известный как AFINITOR®; соединение A36) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/085318.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR, например, эверолимус (соединение A36) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/085318, вводят в дозе приблизительно 2,5-20 мг/сутки. В одном варианте осуществления ингибитор TOR, например, эверолимус (соединение A36) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/085318, вводят в дозе приблизительно 2,5, 5, 10

или 20 мг/сутки, например, приблизительно 2,5-5, 5-10 или 10-20 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR выбран из одного или нескольких из рапамицина, темсиролимуса (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, паломид 529 (P529), PF-04691502 или PKI-587, ридафоролимуса (ранее известного как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидроксо-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации PCT № WO 03/064383); эверолимус (AFINITOR® или RAD001); рапамицин (AY22989, SIROLIMUS®); симапимод (регистрационный номер CAS: 164301-51-3); (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, регистрационный номер CAS: 1013101-36-4); N²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин, внутренняя соль (SF1126, регистрационный номер CAS: 936487-67-1) или XL765 (SAR245409).

Другие иллюстративные ингибиторы mTOR включают, но не ограничиваются ими, темсиролимус; ридафоролимус (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидроксо-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669; эверолимус (RAD001); рапамицин (AY22989); симапимод; (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метил-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502); и N²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин (SEQ ID NO: 360), внутренняя соль (SF1126); и XL765.

Иллюстративные агонисты IL-15.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает агонист интерлейкина-15 (IL-15). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рефрактерная солидная опухоль), (например, меланома (например, метастазирующая или распространенная меланома), рак почки (например, почечно-клеточный рак), немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи или рак мочевого пузыря (например, немышечный инвазивный рак мочевого пузыря)), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз, например, острый миелогенный лейкоз (например, рефрактерный или рецидивирующий острый миелогенный лейкоз), например, лимфома, например, неходжкинская лимфома (например, рецидивирующая/рефрактерная вялотекущая В-клеточная неходжкинская лимфома), или, например, множественная миелома (например, рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома)).

IL-15, секретируемый мононуклеарными фагоцитами (и некоторыми другими типами клеток) после вирусной инфекции, регулирует активацию и пролиферацию Т-клеток и натуральных киллеров. Этот цитокин индуцирует активацию активаторов транскрипции STAT3, STAT5 и STAT6 через каскады передачи сигнала JAK-киназы в тучных клетках, Т-клетках и дендритных эпидермальных Т-клетках. IL-15 и интерлейкин-2 (IL-2) являются структурно сходными и обладают многими видами биологической активности; оба из них могут связываться с общими субъединицами рецептора гематопоетина, подавляя активность друг друга. Количество CD8⁺ Т-клеток памяти может регулироваться через баланс между IL-15 и IL-2.

В некоторых вариантах осуществления агонист IL-15 представляет собой рекомбинантный IL-15 человека (rhIL-15), например, CYP0150 (Cytune). CYP0150 представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из IL-15 человека, связанного с доменом Sushi⁺ рецептора альфа-цепи человека (транспрезентация).

CYP0150 описан, например, в публикации PCT № WO 2007/046006. CYP0150 имеет аминокислотную последовательность:

```
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLY
SRERYICNSGFKRKAGTSSLTCEVLNKATNVANHTTPSLKCIRDPAVLVHQRPAAPPSSGGSGGGGS
GGGGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLE
SGDASIHDTVENLIILANSSLSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
(SEQ ID NO: 310)
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 60 в WO 2007/046006) или

MSDKSSQKAGSRLLLLVVSNLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWNVISDLKKIEDLIQS
 MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGLDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE
 SGCKECEEELEKNIKEFLQSFVHVQMFINTESSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQITCPPP
 MSVEHADIWKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPAIV
 HQRAPP (SEQ ID NO: 311)

(описанная в качестве SEQ ID NO: 62 в WO 2007/046006).

В некоторых вариантах осуществления агонист IL-15 представляет собой ALT-803 (Altor BioScience). ALT-803 представляет собой растворимый комплекс IL-15N72D:IL-15R α .Su/Fc, продуцируемый из рекомбинантной клеточной линии млекопитающих с высоким выходом, которая совместно экспрессирует IL-15N72D и слитый белок IL-15R α .Su/Fc. Мутант IL-15 (N72D) имеет усиленную биологическую активность IL-15 (Zhu et al., 2009, J Immunol. 183:3598). Мутант IL-15N72D и растворимый домен IL-15R α могут образовывать стабильные гетеродимерные комплексы в растворе, и этот комплекс демонстрирует увеличенную биологическую активность (приблизительно в 25 раз более активен) по сравнению с не находящимся в комплексе IL-15. ALT-803 описан, например, в публикации PCT № WO 2012/040323 и патенте США № 8507222.

В некоторых вариантах осуществления агонист IL-15 представляет собой hetIL-15 (Admune). HetIL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 человека (IL-15/sIL-15R α). HetIL-15 описан, например, в публикации PCT № WO 2009/002562 и WO 2014/066527.

Иллюстративные агонисты CD40.

В одном варианте осуществления комбинация включает агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак легкого, карцинома пищевода, меланома или почечноклеточный рак), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз (например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)), например, лимфома (например, неходжкинская лимфома), или, например, множественная миелома).

В одном варианте осуществления агонист CD40 представляет собой ADC-1013 (Alligator/BioInvent). ADC-1013 представляет собой полностью человеческое моноклональное IgG-антитело-агонист против CD40 человека. CD40, интегральный мембранный белок, встречающийся на поверхности В-лимфоцитов, является представителем суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли и на высоком уровне экспрессируется в ряде злокачественных опухолей, таких как В-клеточные злокачественные опухоли. Агонисты CD40, например, антитела против CD40, способны эффективно замещать хелперную активность Т-клеток (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478).

ADC-1013 описано, например, в публикации PCT № WO 2015/091853. Клоны ADC-1013 включают, например, 1136/1137, 1132/1133, 1148/1149, 1140/1135, 1134/1135, 1107/1108, 1142/1135, 1146/1147 и 1150/1151.

Варибельная область тяжелой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность:

EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSGIGSYGGTTYADSV
 KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYVNFQMDYWGQGTITLVTVSS (SEQ ID
 NO: 312)

(описанная в качестве SEQ ID NO: 65 в WO 2015/091853).

Варибельная область легкой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
 SSGTDFDTLTISLQPEDFATYYCQYGRNPPTFGQGTLEIK (SEQ ID NO: 313)

(описанная в качестве SEQ ID NO: 66 в WO 2015/091853). CDR1 тяжелой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность: GFTFSSYA (SEQ ID NO: 314) (описанная в качестве SEQ ID NO: 13 в WO 2015/091853). CDR2 тяжелой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность: IG-SYGGGT (SEQ ID NO: 315) (описанная в качестве SEQ ID NO: 14 в WO 2015/091853). CDR3 тяжелой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность: ARYVNFQMDY (SEQ ID NO: 316) (описанная в качестве SEQ ID NO: 15 в WO 2015/091853). CDR1 легкой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность: QSISSY (SEQ ID NO: 317) (описанная в качестве SEQ ID NO: 16 в WO 2015/091853). CDR2 легкой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность: AAS (SEQ ID NO: 289) (описанная в качестве SEQ ID NO: 17 в WO 2015/091853). CDR3 легкой цепи 1132/1133 имеет аминокислотную последовательность: QQYGRNPPT (SEQ ID NO: 318) (описанная в качестве SEQ ID NO: 18 в WO 2015/091853).

Варибельная область тяжелой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность:

EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGGSGTTYADSV
 KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFQYWGQGTITLVTVSS (SEQ ID NO:
 319)

(описанная в качестве SEQ ID NO: 79 в WO 2015/091853).

Варибельная область легкой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID

NO: 320):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG
SGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQYGVYPFTFGQGTKLEIK

(описанная в качестве SEQ ID NO: 80 в WO 2015/091853). CDR1 тяжелой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность: GFTFSSYA (SEQ ID NO: 314) (описанная в качестве SEQ ID NO: 55 в WO 2015/091853). CDR2 тяжелой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность: IS-GSGGST (SEQ ID NO: 321) (описанная в качестве SEQ ID NO: 56 в WO 2015/091853). CDR3 тяжелой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность: ARRVDGFDY (SEQ ID NO: 322) (описанная в качестве SEQ ID NO: 57 в WO 2015/091853). CDR1 легкой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность: QSISSY (SEQ ID NO: 317) (описанная в качестве SEQ ID NO: 58 в WO 2015/091853). CDR2 легкой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность: AAS (SEQ ID NO: 289) (описанная в качестве SEQ ID NO: 59 в WO 2015/091853). CDR3 легкой цепи 1107/1108 имеет аминокислотную последовательность: QQYGVYPFT (SEQ ID NO: 323) (описанная в качестве SEQ ID NO: 60 в WO 2015/091853).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой ISF35. ISF35 представляет собой химерный CD154. ISF описан в публикациях PCT № WO 2003/099340 и WO 2008/070743.

В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой дацетузумаб. Дацетузумаб также известен как SGN-40 или huS2C6. Дацетузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на CD40. Дацетузумаб описан, например, в Advani et al., *J Clin Oncol.* 2009; 27(26):4371-7; и Khubchandani et al., *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10 (6):579-87.

В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой лукатумумаб (регистрационный номер CAS: 903512-50-5). Лукатумумаб также известен как CHIR-12.12 или HCD-122. Лукатумумаб связывает и ингибирует CD40, тем самым, ингибируя индуцируемую лигандом CD40 клеточную пролиферацию и запуская клеточный лизис через антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) в клетках, сверхэкспрессирующих CD40.

Лукатумумаб описан, например, в Tai et al., *Cancer Res.* 2005; 65(13):5898-906.

Антитела против CD40 способны эффективно замещать хелперную активность Т-клеток (Ridge, J. et al. (1998) *Nature* 393: 474-478), и их можно использовать совместно с антителами против PD-1 (Ito, N. et al. (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40).

Иллюстративные агонисты OX40.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак молочной железы, меланома, рак головы и шеи или рак предстательной железы), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лимфома (например, В-клеточная лимфома)).

OX40, также известный как CD134, представляет собой гликопротеин клеточной поверхности и является представителем суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), экспрессируется на Т-лимфоцитах и обеспечивает костимулирующий сигнал для пролиферации и выживания активированных Т-клеток. Активация OX40 может индуцировать пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов, которая стимулирует иммунный ответ против опухолевых клеток, которые экспрессируют опухолеассоциированные антигены (ТАА).

В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 выбран из mAb 106-222, гуманизированного 106-222 (Hu106), mAb 119-122 или гуманизированного 119-122 (Hu119).

MAb 106-222, гуманизированное 106-222 (Hu106), mAb 119-122 и гуманизированное 119-122 (Hu119) описаны, например, в публикации PCT № WO 2012/027328 и патенте США № 9006399. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи mAb 106-222 описана в качестве SEQ ID NO: 4 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи mAb 106-222 описана в качестве SEQ ID NO: 10 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного 106-222 (Hu106) описана в качестве SEQ ID NO: 5 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи гуманизированного 106-222 (Hu106) описана в качестве SEQ ID NO: 11 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи mAb 119-122 описана в качестве SEQ ID NO: 16 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи mAb 119-122 описана в качестве SEQ ID NO: 22 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного 119-122 (Hu119) описана в качестве SEQ ID NO: 17 в WO 2012/027328. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи гуманизированного 119-122 (Hu119) описана в качестве SEQ ID NO: 23 в WO 2012/027328.

В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, описанное в патенте США № 7959925 и публикации PCT № WO 2006/121810.

В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 выбран из MEDI6469, MEDI0562 или

MEDI6383. MEDI6469 представляет собой моноклональное антитело мыши против OX40. MEDI0562 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против OX40. MEDI6383 представляет собой моноклональное антитело против OX40.

В некоторых вариантах осуществления агонист OX40, например MEDI6469, вводят внутривенно в дозе приблизительно 0,4 мг/кг, например, раз в двое суток.

Другие иллюстративные антитела против OX-40 описаны, например, в Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169).

Иллюстративные агонисты CD27.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, меланома, почечноклеточный рак, рефрактерная к гормонам аденокарцинома предстательной железы, рак яичника, рак молочной железы, аденокарцинома ободочной и прямой кишки или немелкоклеточный рак легкого), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лимфома (например, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, лимфома из клеток мантийной зоны, первичная лимфома центральной нервной системы или В-клеточная лимфома маргинальной зоны), или лейкоз (например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)).

В одном варианте осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб (регистрационный номер CAS: 1393344-72-3). Варлилумаб также известен как CDX-1127 (Celldex) или 1F5. Варлилумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (mAb), которое нацелено на CD27, молекулу каскада активации лимфоцитов. CDX-1127 представляет собой mAb-агонист CD27, которое может активировать Т-клетки человека в контексте стимуляции Т-клеточного рецептора, и, таким образом, опосредовать противоопухолевые эффекты. CDX-1127 также могут обеспечить прямые терапевтические эффекты против опухолей с экспрессией CD27.

Варлилумаб описан, например, в Vitale et al., Clin Cancer Res. 2012; 18(14):3812-21, WO 2008/051424 и US 8481029.

В одном варианте осуществления агонист CD27 представляет собой BION-1402 (BioNovion). BION-1402 также известен как hCD27.15. BION-1402 представляет собой моноклональное антитело против CD27 человека. BION-1402 может стимулировать пролиферацию и/или выживаемость CD27⁺ клеток. BION-1402 может активировать CD27 человека более эффективно, чем его лиганд CD70, что приводит к значительно увеличенному эффекту на пролиферацию CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток.

BION-1402 описано, например, в качестве hCD27.15 в WO 2012/004367. Это антитело продуцируется гибридомой hCD27.15, которая была депонирована в ATCC 2 июня 2010 года под номером PTA-11008. Вариабельная область тяжелой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность:

```
EVRLQQSGADLVKPGASVKLSASGFTIKATYMHWRQRPEQGLEWIGRIDPANGE      KY
DPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPXVY
PXXPGS (SEQ ID NO: 324)
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 3 в WO 2012/004367). Вариабельная область легкой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность:

```
DIQMTQSPASLSASVGDITVITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSG
SGSGTQFSLKINSLSQAEDFGSYIQHYGSPLTFGAGTKLEVKRADAAPTVSIFPPSSEELSL
(SEQ ID NO: 325)
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 4 в WO 2012/004367). CDR1 тяжелой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность: GFIIKATYMH (SEQ ID NO: 326) (описанная в качестве SEQ ID NO: 5 в WO 2012/004367). CDR2 тяжелой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность:

RIDPANGETKYDPKFQV (SEQ ID NO: 327) (описанная в качестве SEQ ID NO: 6 в WO 2012/004367). CDR3 тяжелой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность: YAWYFDV (SEQ ID NO: 328) (описанная в качестве SEQ ID NO: 7 в WO 2012/004367). CDR1 легкой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность: RASENIYSFLA (SEQ ID NO: 329) (описанная в качестве SEQ ID NO: 8 в WO 2012/004367). CDR2 легкой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность: HAKTLAE (SEQ ID NO: 330) (описанная в качестве SEQ ID NO: 9 в WO 2012/004367). CDR3 легкой цепи hCD27.15 имеет аминокислотную последовательность: QHYYSPLT (SEQ ID NO: 331) (описанная в качестве SEQ ID NO: 10 в WO 2012/004367).

Иллюстративные связывающие CSF-1/1R средства.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает связывающее CSF-1/1R средство. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак предстательной железы, рак молочной железы или пигментированный вилонодулярный синовит (PVNS)).

В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой ингибитор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF).

В другом варианте осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой ингибитор тирозинкиназы CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (соединение A15) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2005/073224.

В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой ингибитор M-CSF, соединение A33 или связывающее CSF-1 средство, описанное в публикации PCT № WO 2004/045532 или публикации PCT № WO 2005/068503, включая RX1 или 5H4 (например, молекула антитела или Fab-фрагмент против M-CSF).

В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство, например, ингибитор M-CSF, соединение A33 или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2004/045532 (например, молекула антитела или Fab-фрагмент против M-CSF), вводят в средней дозе приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой ингибитор CSF1R или 4-(2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)бензотиазол-6-илокси)-N-метилпиколинамид. 4-(2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)бензотиазол-6-илокси)-N-метилпиколинамид описан в качестве примера 157 на с. 117 публикации PCT № WO 2007/121484.

В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой пексидартиниб (регистрационный номер CAS 1029044-16-3). Пексидартиниб также известен как PLX3397 или 5-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амин. Пексидартиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK) KIT, CSF1R и FLT3. FLT3, CSF1R и FLT3 сверхэкспрессируются или являются мутантными во многих типах злокачественных клеток и играют значительную роль в пролиферации и метастазировании опухолевых клеток. PLX3397 может связывать и ингибировать фосфорилирование рецептора фактора стволовых клеток (KIT), рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) и FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), что может приводить к ингибированию пролиферации опухолевых клеток и подавлению макрофагов, остеокластов и тучных клеток, вовлеченных в остеолитическое метастазирующее заболевание. В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство, например, пексидартиниб, используют в комбинации с ингибитором PD-1, например, молекулой антитела против PD-1, описанной в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой эмактузумаб. Эмактузумаб также известен как RG7155 или RO5509554. Эмактузумаб представляет собой гуманизированное IgG1-mAb, нацеленное на CSF1R. В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство, например, пексидартиниб, используют в комбинации с ингибитором PD-L1, например, молекулой антитела против PD-L1, описанной в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство представляет собой FPA008. FPA008 представляет собой гуманизированное mAb, которое ингибирует CSF1R. В некоторых вариантах осуществления связывающее CSF-1/1R средство, например FPA008, используют в комбинации с ингибитором PD-1, например, молекулой антитела против PD-1, описанной в настоящем описании.

Иллюстративные ингибиторы IL-17.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор интерлейкина 17 (IL-17). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли, например, рака молочной железы, рака легкого или рака толстого кишечника.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой секукинумаб (регистрационные номера CAS: 875356-43-7 (тяжелая цепь) и 875356-44-8 (легкая цепь)).

Секукинумаб также известен как AIN457 и COSENTYX®. Секукинумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело IgG1/κ человека, которое специфически связывается с IL-17A. Оно экспрессируется в рекомбинантной клеточной линии яичника китайского хомячка (CHO).

Секукинумаб описан, например, в WO 2006/013107, US 7807155, US 8119131, US 8617552 и EP 1776142. Варибельная область тяжелой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 332):

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSV
KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYYFDLWGRGTLVTVSS
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 8 в WO 2006/013107). Варибельная область легкой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 333):

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSV
KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYYFDLWGRGTLVTVSS
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 10 в WO 2006/013107). CDR1 тяжелой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность NYWMN (SEQ ID NO: 334) (описанная в качестве SEQ ID NO: 1 в WO 2006/013107). CDR2 тяжелой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность AINQDGSEKYYVGSVK (SEQ ID NO: 335) (описанная в качестве SEQ ID NO: 2 в WO 2006/013107). CDR3 тяжелой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность DYYDILTDYYIHYYFDL

(SEQ ID NO: 336) (описанная в качестве SEQ ID NO: 3 в WO 2006/013107). CDR1 легкой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 337) (описанная в качестве SEQ ID NO: 4 в WO 2006/013107). CDR2 легкой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность GASSRAT (SEQ ID NO: 338) (описанная в качестве SEQ ID NO: 5 в WO 2006/013107). CDR3 легкой цепи секукинумаба имеет аминокислотную последовательность QQYGSSPCT (SEQ ID NO: 361) (описанная в качестве SEQ ID NO: 6 в WO 2006/013107).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой CJM112. CJM112 также известен как XAB4. CJM112 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело человека, которое нацелено на IL-17A.

CJM112 описано, например, в WO 2014/122613. Тяжелая цепь CJM112 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 339):

```
EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYWMWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSV
KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSLLYYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTF
EVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 14 в WO 2014/122613). Легкая цепь CJM112 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 340):

```
AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSG
SGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 44 в WO 2014/122613).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой иксекизумаб (регистрационный номер CAS: 1143503-69-8). Иксекизумаб также известен как LY2439821. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-антитело, которое нацелено на IL-17A.

Иксекизумаб описан, например, в WO 2007/070750, US 7838638 и US 8110191. Варибельная область тяжелой цепи иксекизумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 341):

```
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSTFDYIHFWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTDTYNQRF
KGRVTTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGLTVTVSS
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 118 в WO 2007/070750). Варибельная область легкой цепи иксекизумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 342):

```
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRLVHSRGNTYLHWYLRQKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEIK
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 241 в WO 2007/070750).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой бродалумаб (регистрационный номер CAS: 1174395-19-7). Бродалумаб также известен как AMG 827 или AM-14. Бродалумаб связывается с рецептором А интерлейкина-17 (IL-17RA) и препятствует активации рецептора посредством IL-17.

Бродалумаб описан, например, в WO 2008/054603, US 7767206, US 7786284, US 7833527, US 7939070, US 8435518, US 8545842, US 8790648 и US 9073999. CDR1 тяжелой цепи бродалумаба имеет аминокислотную последовательность RYGIS (SEQ ID NO: 343) (как описано в качестве SEQ ID NO: 146 в WO 2008/054603). CDR2 тяжелой цепи бродалумаба имеет аминокислотную последовательность WISTYSGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO: 344) (как описано в качестве SEQ ID NO: 147 в WO 2008/054603). CDR3 тяжелой цепи бродалумаба имеет аминокислотную последовательность RQLYFDY (SEQ ID NO: 345) (как описано в качестве SEQ ID NO: 148 в WO 2008/054603). CDR1 легкой цепи бродалумаба имеет аминокислотную последовательность RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 346) (как описано в качестве SEQ ID NO: 224 в WO 2008/054603). CDR2 тяжелой цепи бродалумаба имеет аминокислотную последовательность DASTRAT (SEQ ID NO: 347) (как описано в качестве SEQ ID NO: 225 в WO 2008/054603). CDR3 тяжелой цепи бродалумаба имеет аминокислотную последовательность QQYDNW-PLT (SEQ ID NO: 348) (как описано в качестве SEQ ID NO: 226 в WO 2008/054603).

Иллюстративные ингибиторы IL-1β.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор интерлейкина 1-бета (IL-1β). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, гематологической злокачественной опухоли (например, лимфома (например, лимфома Ходжкина), лейкоз (например, острый или хронический лейкоз) или множественная миелома).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1β представляет собой канакинумаб. Канаки-

нумаб также известен как ACZ885 или ILARIS®. Канакинумаб представляет собой моноклональное антитело IgG1/κ человека, которое нейтрализует биологическую активность IL-1β человека.

Канакинумаб описан, например, в WO 2002/16436, US 7446175 и EP 1313769. Вариабельная область тяжелой цепи канакинумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 349):

```
MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSVYGMNWNVRQAPGKGL
EWWAIWYDGDNDQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNGLR AEDTAVYYCARDLRTGPFDFYWG
QGTLLTVTVSS
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 1 в US 7446175).

Вариабельная область легкой цепи канакинумаба имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 350):

```
MLPSQLIGFLLLVWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSSLHWYQQKPDQSPK
LLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK
```

(описанная в качестве SEQ ID NO: 2 в US 7446175).

Иллюстративные ингибиторы CXCR2.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор ингибитора рецептора 2 (CXCR2) хемокинов (мотив C-X-C). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли, например, рака молочной железы, метастазирующей саркомы, рака поджелудочной железы, меланомы, почечноклеточного рака (RCC), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) или педиатрической опухоли (например, рабдомиосаркома).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 представляет собой данириксин (регистрационный номер CAS: 954126-98-8). Данириксин также известен как GSK1325756 или 1-(4-хлор-2-гидрокси-3-пиперидин-3-илсульфонилфенил)-3-(3-фтор-2-метилфенил)мочевина. Данириксин описан, например, в Miller et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2014) 39:173-181; и Miller et al., BMC Pharmacology and Toxicology (2015), 16:18.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 представляет собой репариксин (регистрационный номер CAS: 266359-83-5). Репариксин также известен как репертаксин или (2R)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]-N-метилсульфонилпропанамид. Репариксин представляет собой неконкурентный аллостерический ингибитор CXCR1/2. Репариксин описан, например, в Zarbock et al., British Journal of Pharmacology (2008), 1-8.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 представляет собой навариксин. Навариксин также известен как МК-7123, SCH 527123, PS291822 или 2-гидрокси-N,N-диметил-3-[[2-[(1R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]бензамид. Навариксин описан, например, в Ning et al., Mol Cancer Ther. 2012;11 (6):1353-64.

Иллюстративные ингибиторы PI3K-γ, -δ.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PI3K), например, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы гамма и/или дельта (PI3K-γ,δ). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак предстательной железы, рак молочной железы, злокачественная опухоль головного мозга, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак почки, солидная опухоль, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, эндокринный рак, рак яичника, меланома, рак женской репродуктивной системы, рак пищеварительного тракта/желудочно-кишечный рак, мультиформная глиобластома, рак головы и шеи или рак толстого кишечника), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз (например, лимфоцитарный лейкоз, например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, рецидивирующий CLL)), например, лимфома (например, неходжкинская лимфома (например, рецидивирующая фолликулярная В-клеточная неходжкинская лимфома (FL) или рецидивирующая мелколимфоцитарная лимфома (SLL)) или, например, множественная миелома).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор изоформ дельта и гамма PI3K. Иллюстративные ингибиторы PI3K GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 и двойной ингибитор PI3K (например, Novartis BEZ235), которые можно использовать в комбинации, описаны, например, в WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-γ,δ представляет собой идедалисиб (регистрационный номер CAS: 870281-82-6). Идедалисиб также известен как ZYDELIG®, GS-1101, CAL-101 или 5-фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(7H-пурин-6-иламино)пропил]-4(3H)-хиназолинон. Идедалисиб блокирует P1105, дельта-изоформу PI3K. Идедалисиб описан, например, в Wu et al., Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:36.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-γ,δ представляет собой дактолисиб (соединение A4) или 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-

дигидр-имидазо[4,5-с]хинолин-2-он (соединение А41) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2006/122806.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K- γ,δ представляет собой бупарлисиб (соединение А6) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/084786.

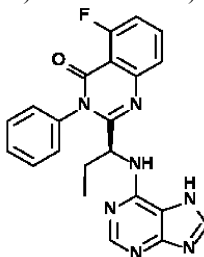
В одном варианте осуществления ингибитор PI3K- γ,δ , например бупарлисиб (соединение А6), или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/084786, вводят в дозе приблизительно 100 мг (например, в сутки).

Другие иллюстративные ингибиторы PI3K- γ,δ , которые можно использовать в комбинации, включают, например, пиктилисиб (GDC-0941), LY294002, пиларалисиб (XL147), PI-3065, PI-103, VS-5584 (SB2343), CZC24832, дувелисиб (IPI-145, INK1197), TG100-115, CAY10505, GSK1059615, PF-04691502, AS-605240, воксталисиб (SAR245409, XL765), IC-87114, омпалисиб (GSK2126458, GSK458), TG100713, гедатолисиб (PF-05212384, PKI-587), PKI-402, аналог XL147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-метиладенин (3-MA), AS-252424, AS-604850 или апитолисиб (GDC-0980, RG7422).

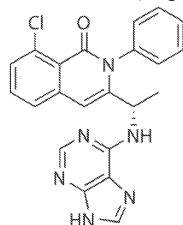
В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой соединение А8 или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2010/029082.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой общий ингибитор PI3K (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-он (соединение А13) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2013/124826.

Иллюстративные ингибиторы PI3K- γ,δ включают, но не ограничиваются ими, дувелисиб и идедалисиб. Идедалисиб (также называемый GS-1101 или CAL-101; Gilead) представляет собой низкомолекулярное соединение, которое блокирует дельта-изоформу PI3K. Структура идедалисиба (5-фтор-3-фенил-2-[(1S)-1-(7Н-пурин-6-иламино)пропил]-4(3Н)-хиназолинон) представлена ниже.



Дувелисиб (также называемый IPI-145; Infinity Pharmaceuticals и Abbvie) представляет собой низкомолекулярное соединение, которое блокирует PI3K- δ,γ . Структура дувелисиба (8-хлор-2-фенил-3-[(1S)-1-(9Н-пурин-6-иламино)этил]-1(2Н)-изохинолинон) представлена ниже.



В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой двойной ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и mTOR, выбранный из

2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (PF-04691502);

N-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-N'-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевины (PF-05212384, PKI-587);

2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил}пропаннитрила (BEZ-235);

апитолисиба (GDC-0980, RG7422);

2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиридазинил)-6-хинолинил]-3-пиридинил}бензолсульфонамида (GSK2126458);

8-(6-метокси-3-пиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-2(3Н)-он малеиновой кислоты (NVP-BGT226);

3-[4-(4-морфолинилпиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенола (PI-103);

5-(9-изопропил-8-метил-2-морфолино-9Н-пурин-6-ил)пиримидин-2-амин (VS-5584, SB2343); или

N-[2-[(3,5-диметоксифенил)амино]хиноксалин-3-ил]-4-[(4-метил-3-метоксифенил)карбонил]аминофенилсульфонамида (XL765).

Иллюстративные ингибиторы BAFF-R.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингиби-

тор рецептора фактора активации В-клеток (BAFF-R). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, гематологической злокачественной опухоли, например, лейкоза (например, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), например, рецидивирующий или рефрактерный хронический лимфоцитарный лейкоз).

В одном варианте осуществления ингибитор BAFF-R представляет собой VAY736. VAY736 представляет собой происходящее из полностью человеческой комбинаторной библиотеки антител (HuCAL) моноклональное антитело, нацеленное на BAFF-R. BAFF-R, также известный как представитель 13C суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли, сверхэкспрессируется в определенных типах опухолевых клеток и при аутоиммунных заболеваниях. VAY736 обладает как противовоспалительной, так и антиопластической активностью. В злокачественных клетках BAFF-R играет ключевую роль в пролиферации и выживании В-клеток. VAY736 нацелен на и связывает BAFF-R, что ингибирует как взаимодействие BAFF/BAFF-R, так и опосредуемую BAFF-R передачу сигнала. Это может снизить рост опухолевых клеток, экспрессирующих BAFF-R.

VAY736 описано, например, в US 8106163. CDR1 тяжелой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность GDSVSSNSAAWG (SEQ ID NO: 351) (описанная в качестве SEQ ID NO: 3 в US 8106163). CDR2 тяжелой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность RIYYRSKWYNSYAVSVKS (SEQ ID NO: 352) (описанная в качестве SEQ ID NO: 10 в US 8106163). CDR3 тяжелой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность YDWVPKIGVFDS (SEQ ID NO: 362) (описанная в качестве SEQ ID NO: 17 в US 8106163). CDR1 легкой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность RASQFISSSYLS (SEQ ID NO: 353) (описанная в качестве SEQ ID NO: 24 в US 8106163). CDR2 легкой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность LLIYGSSSRAT (SEQ ID NO: 354) (описанная в качестве SEQ ID NO: 31 в US 8106163). CDR3 легкой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность QQLYSSPM (SEQ ID NO: 355) (описанная в качестве SEQ ID NO: 38 в US 8106163). Варибельная область тяжелой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 356):

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWGIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGLTVTVSS

(описанная в качестве SEQ ID NO: 52 в US 8106163). Варибельная область легкой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 357):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT

(описанная в качестве SEQ ID NO: 45 в US 8106163). Тяжелая цепь VAY736 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 358):

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAWGIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYA
VSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGLTVTVSSASTK
GPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSL
SLSPGK

(описанная в качестве SEQ ID NO: 75 в US 8106163).

Варибельная область легкой цепи VAY736 имеет аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 359):

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

(описанная в качестве SEQ ID NO: 71 в US 8106163).

Иллюстративные ингибиторы MALT-1/BTK.

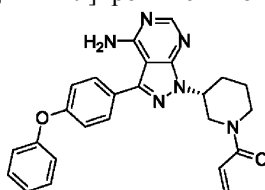
В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор MALT-1 и/или BTK. В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании.

Иллюстративные ингибиторы MALT-1/BTK включают, но не ограничиваются ими:

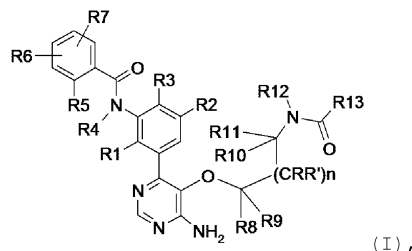
- (S)-1-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)мочевину,
- (S)-1-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевину,
- (S)-1-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)-3-(1-метил-2-оксо-5-

(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-ил)мочевину,
 (R)-1-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-3-(2-хлор-7-(1-метокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)мочевину,
 (R)-1-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-хлор-7-(1-метокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)мочевину,
 (S)-1-(7-(1-метоксиэтил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевину,
 (S)-1-(2-фтор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)мочевину,
 (S)-1-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(5-цианопиридин-3-ил)мочевину.
 Иллюстративные ингибиторы ВТК включают, но не ограничиваются ими, ибрутиниб (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 или LFM-A13. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК не снижает или не ингибирует киназную активность индуцируемой интерлейкином-2 киназы (ITK), например, он выбран из GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 или LFM-A13.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор ВТК, например, ибрутиниб (PCI-32765). Структура ибрутиниба (1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он) представлена ниже.



В других вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ингибитор ВТК, описанный в международной заявке WO 2015/079417, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль;



(I),

где R1 представляет собой водород, C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой;
 R2 представляет собой водород или галоген;
 R3 представляет собой водород или галоген;
 R4 представляет собой водород;
 R5 представляет собой водород или галоген;
 или R4 и R5 связаны друг с другом и обозначают связь, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH- или -CH₂-CH₂-CH₂-

R6 и R7 обозначают независимо друг от друга H, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный гидроксильной группой, C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксильной группой, или галоген;

R8, R9, R, R', R10 и R11 независимо друг от друга обозначают H, или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкокси; или любые два из R8, R9, R, R', R10 и R11 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовывать 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо;

R12 представляет собой водород или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₆-алкокси;

или R12 и любой из R8, R9, R, R', R10 или R11 вместе с атомами, с которыми они связаны, могут образовывать 4, 5, 6 или 7-членное азациклическое кольцо, которое может быть необязательно замещено галогеном, циано, гидроксильной группой, C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси;
 n равен 0 или 1; и

R13 представляет собой C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси или N,N-ди-C₁-C₆-алкиламином; C₂-C₆-алкинил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкилом или C₁-C₆-алкокси; или C₂-C₆-алкиленоксид, необязательно замещенный C₁-C₆-алкилом.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК формулы I выбран из:

N- (3- (5- ((1-акрилоилазетидин-3-ил) окси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (E) -N- (3- (6-амино-5- ((1- (бут-2-еноил) азетидин-3-ил) окси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- ((1-пропиолоилазетидин-3-ил) окси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- ((1- (бут-2-иноил) азетидин-3-ил) окси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (5- ((1-акрилоилпиперидин-4-ил) окси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- (2- (N-метилакриламидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (E) -N- (3- (6-амино-5- (2- (N-метилбут-2-енамидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- (2- (N-метилпропиоламидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (E) -N- (3- (6-амино-5- (2- (4-метокси-N-метилбут-2-енамидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- (2- (N-метилбут-2-инамидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (2- ((4-амино-6- (3- (4-циклопропил-2-фторбензамидо) -5-фтор-2-метилфенил) пиримидин-5-ил) окси) этил) -N-метилоксиран-2-карбоксамида; N- (2- ((4-амино-6- (3- (6-циклопропил-8-фтор-1-оксоизохинолин-2 (1H) -ил) фенил) пиримидин-5-ил) окси) этил) -N-метилакриламидо; N- (3- (5- (2-акриламидоэтокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- (2- (N-этилакриламидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- (2- (N- (2-фторэтил) акриламидо) этокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (5- ((1-акриламидоциклопропил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (5- (2-акриламидопропокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (6-амино-5- (2- (бут-2-инамидо) пропокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (6-амино-5- (2- (N-метилакриламидо) пропокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (6-амино-5- (2- (N-метилбут-2-инамидо) пропокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- (3- (N-метилакриламидо) пропокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (5- ((1-акрилоилпирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (6-амино-5- ((1- (бут-2-иноил) пирролидин-2-ил) метокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -2- (3- (5- ((1-акрилоилпирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2- (гидроксиметил) фенил) -6-циклопропил-3, 4-дигидроизохинолин-

1 (2H) -она; N- (2- ((4-амино-6- (3- (6-циклопропил-1-оксо-3, 4-дигидроизохинолин-2 (1H) -ил) -5-фтор-2- (гидроксиметил) фенил) пиримидин-5-ил) окси) этил) -N- метилакриламида; N- (3- (5- ((2S, 4R) -1-акрилоил-4-метоксипирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- ((2S, 4R) -1- (бут-2-иноил) -4-метоксипирролидин-2-ил) метокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; 2- (3- (5- ((2S, 4R) -1-акрилоил-4-метоксипирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2- (гидроксиметил) фенил) -6-циклопропил-3, 4-дигидроизохинолин-1 (2H) -она; N- (3- (5- ((2S, 4S) -1-акрилоил-4-метоксипирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- ((2S, 4S) -1- (бут-2-иноил) -4-метоксипирролидин-2-ил) метокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (5- ((2S, 4R) -1-акрилоил-4-фторпирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (6-амино-5- ((2S, 4R) -1- (бут-2-иноил) -4-фторпирролидин-2-ил) метокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (5- ((1-акрилоилазетидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -N- (3- (6-амино-5- ((1-пропиолоилазетидин-2-ил) метокси) пиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (S) -2- (3- (5- ((1-акрилоилазетидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2- (гидроксиметил) фенил) -6-циклопропил-3, 4-дигидроизохинолин-1 (2H) -она; (R) -N- (3- (5- ((1-акрилоилазетидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; (R) -N- (3- (5- ((1-акрилоилпиперидин-3-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (5- ((2R, 3S) -1-акрилоил-3-метоксипирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида; N- (3- (5- ((2S, 4R) -1-акрилоил-4-цианопирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида или N- (3- (5- ((2S, 4S) -1-акрилоил-4-цианопирролидин-2-ил) метокси) -6-аминопиримидин-4-ил) -5-фтор-2-метилфенил) -4-циклопропил-2-фторбензамида.

Если нет иных указаний, химические термины, используемые выше при описании ингибитора ВТК формулы I, используют в соответствии с их значениями, указанными в международной заявке WO/2015/079417, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Иллюстративные ингибиторы JAK.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор Janus-киназы (JAK). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, рак толстого кишечника, рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы или рак поджелудочной железы), например, гематологической злокачественной опухоли (например, лейкоз (например, миелоидный лейкоз или лимфоцитарный лейкоз), например, лимфома (например, неходжкинская лимфома), или, например, множественная миелома.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид (соединение A17) или его дигидрохлорид, или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/070514.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK, например, 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид (соединение A17), или его дигидрохлорид, или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/070514, вводят в дозе приблизительно 400-600 мг (например, в сутки), например, приблизительно 400, 500 или 600 мг, или приблизительно 400-500 или

500-600 мг.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой руксолитиниба фосфат (также известный как JAKAFI; соединение A18) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/070514.

В одном варианте осуществления ингибитор JAK, например, руксолитиниба фосфат (также известный как JAKAFI; соединение A18) или соединение, описанное в публикации РСТ № WO 2007/070514, вводят в дозе приблизительно 15-25 мг, например, два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза составляет приблизительно 15, 20 или 25 мг, или приблизительно 15-20 или 20-25 мг.

Иллюстративные ингибиторы CRTH2.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор рецептора хемоаттрактанта, гомологичного молекуле, экспрессируемой на Т-хелпере 2 (CRTH2). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CRTH2 представляет собой QAV680 (регистрационный номер CAS: 872365-16-7). QAV680 также известен как февипипрант и 2-[2-метил-1-[(4-метилсульфонилфенил)метил]пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]уксусная кислота. QAV680 описан, например, в Sandham et al., Bioorg Med Chem. 2013;21(21):6582-91. QAW039 также известен как [1-(4-метансульфонил-2-трифторметил-бензил)-2-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]уксусная кислота. QAW039 описан, например, в Sykes et al., European Respiratory Journal September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P4074.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CRTH2 представляет собой QAW039 (номер CAS: 872365-14-5).

Другие ингибиторы CRTH2, которые можно использовать в комбинации, включают, например, AZD1981, ARRY-502, сетипипрант (ACT-453859) и ACT-129968.

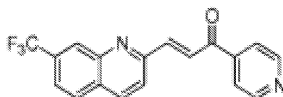
Иллюстративные ингибиторы PFKFB3.

В одном варианте осуществления комбинация, описанная в настоящем описании, включает ингибитор 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктоза-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3). В некоторых вариантах осуществления комбинацию используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, описанной в настоящем описании, например, солидной опухоли (например, распространенная солидная опухоль).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PFKFB3 представляет собой PFK-158. PFK-158 также известен как АСТ-PFK-158 или (Е)-1-(пиридин-4-ил)-3-(7-(трифторметил)хинолин-2-ил)проп-2-ен-1-он. PFK-158 представляет собой производное 3-(3-пиридилил)-1-[4-пиридилил]-2-пропен-1-она (ЗРО). PFKFB3, который катализирует конвертирование фруктоза-6-фосфата во фруктоза-2,6-бисфосфат, на высоком уровне экспрессируется и является активным в злокачественных клетках человека и играет ключевую роль в повышении как гликолитического потока в злокачественных клетках, так и пролиферации злокачественных клеток. Ингибиторы PFKFB3, например, PFK-158, могут связывать и ингибировать активность PFKFB3, что приводит к ингибированию как гликолитического пути в злокачественных клетках, так и захвата глюкозы злокачественными клетками. Это препятствует продукции макромолекул и выработке энергии, которые вызывают усиленную пролиферацию злокачественных клеток по сравнению с нормальными здоровыми клетками. Лишение злокачественных клеток питательных веществ и энергии приводит к ингибированию роста злокачественных клеток.

PFK158 описан, например, на стр.5 WO 2013/148228.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PFKFB3 имеет следующую структуру:



Средства, подавляющие иммунную систему.

В альтернативном варианте осуществления молекулы антител против TIM-3, описанные в настоящем описании, используют для получения антиидиотипических пептидов или антител (Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept", World Allergy Organiz. J. 3 (6): 195-201; Nardi, M. et al. (2000) "Antidiotype Antibody Against Platelet Anti-GpIIb/IIIa Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients", J. Exp. Med. 191(12):2093-2100) or mimetics (Zang, Y. C. et al. (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3 Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells", Int. Immunol. 15(9):1073-1080; Loiirro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases", Mediators Inflamm. 2010:674363) против B7-H1 или PD-1.

Подавление иммунной системы является желательным при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний, и реакции "трансплантат против хозяина" (GvHD). Примеры аутоиммунных нарушений, которые можно лечить посредством введения антител по настоящему изобретению, включают, но

не ограничиваются ими, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания надпочечника, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит и орхит, аутоиммунную тромбоцитопению, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, брюшные афты-дерматит, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (CFIDS), хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, синдром Черджа-Стросс, рубцовый пемфигоид, синдром CREST, болезнь холодового агглютина, болезнь Крона, дискоидную волчанку, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, фибромиалгию-фибромиозит, гломерулонефрит, болезнь Грэйвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), IgA-невропатию, ювенильный артрит, красный плоский лишай, обыкновенную волчанку, болезнь Менъера, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз, оптический Нейромиелит (NMO), сахарный диабет 1 типа или иммуноопосредуемый сахарный диабет, миастению, пемфигус обыкновенный, пернициозную анемию, узелковый полиартериит, полихондрит, полигландулярные синдромы, ревматическую полимиалгию, полимиозит и дерматомиозит, первичную агаммаглобулинемию, первичный билиарный цирроз, псориаз, псориатический артрит, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, системную красную волчанку, обыкновенную волчанку, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, поперечный миелит, язвенный колит, увеит, васкулит, такой как герпетический дерматит васкулит, витилиго и гранулематоз Вегенера.

Примеры воспалительных нарушений, которые можно предупреждать, лечить или контролировать способами по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, астму, энцефалит, воспалительное заболевание кишечника, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), аллергические нарушения, септический шок, фиброз легких, недифференцированную спондилоартропатию, недифференцированную артропатию, артрит, воспалительный остеолит и хроническое воспаление вследствие хронических вирусных или бактериальных инфекций.

Таким образом, антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Диагностическое применение.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к диагностическому способу для обнаружения присутствия белка PD-L1 *in vitro* (например, в биологическом образце, таком как биоптат ткани, например, из злокачественной ткани) или *in vivo* (например, визуализация у индивидуума *in vivo*). Способ включает:

(i) приведение в контакт образца с молекулой антитела, описанной в настоящем описании, или введение индивидууму молекулы антитела; (необязательно),

(ii) приведение в контакт с ним эталонного образца, например, контрольного образца (например, контрольный биологический образец, такой как плазма, ткань, биоптат) или контрольного индивидуума; и

(iii) обнаружение образования комплекса между молекулой антитела и образцом или индивидуумом или контрольным образцом или индивидуумом, где изменение, например, статистически значимое изменение, образования комплекса в образце или у индивидуума относительно контрольного образца или индивидуума указывает на присутствие PD-L1 в образце.

Молекулу антитела можно прямо или непрямо метить поддающимся обнаружению веществом для облегчения обнаружения связанного или несвязанного антитела. Подходящие поддающиеся обнаружению вещества включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы и радиоактивные материалы, как описано выше и как более подробно описано ниже.

Термин "образец", как используют для образцов, используемых для обнаружения полипептидов, включает, но не ограничивается ими, клетки, клеточные лизаты, экстракты белков или мембран клеток, жидкости организма или образцы тканей.

Образование комплекса между молекулой антитела и PD-L1 можно обнаружить путем измерения или визуализации либо связывающей молекулы, связанной с антигеном PD-L1, либо несвязанной связывающей молекулы. Можно использовать общепринятые способы анализа для обнаружения, например, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммунный анализ (RIA) или иммуногистохимию тканей. Альтернативно мечению молекулы антитела присутствие PD-L1 в образце можно анализировать посредством конкурентного иммуноанализа с использованием стандартов, меченных поддающимся обнаружению веществом, и немеченой молекулы антитела. В том анализе биологический образец, меченые стандарты и молекулу антитела объединяют и определяют количество меченого стандарта, связанного с немеченой связывающей молекулой. Количество PD-L1 в образце обратно пропорционально количеству меченого стандарта, связанного с молекулой антитела.

Альтернативно или в комбинации со способами, описанными в настоящем описании, описан способ оценки статуса активации иммунных клеток (например, Т-клеток) индивидуума (например, оценка вероятность ответа индивидуума на терапию иммуномодулятором). Способ включает определение уровня

и/или распределения активации Т-клеток у индивидуума. В одном варианте осуществления уровень и/или распределение активации Т-клеток включает показатель уровня и/или распределения одного или нескольких из: CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля (например, одного или нескольких из PD-1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5) или CTLA-4), или любой их комбинации. Например, уровень и/или распределение CD8-экспрессирующих клеток можно оценивать в качестве маркера активированных Т-клеток. В других вариантах осуществления можно оценивать уровень и/или распределение клеток, экспрессирующих PD-L1 или другой ингибитор точки контроля. Индивидуума можно оценивать до, в процессе или после проведения терапии иммуномодулятором. В одном варианте осуществления индивидуума оценивают до терапии иммуномодулятором (например, терапия ингибитором молекулы точки контроля), например, до первоначального лечения или до лечения после интервала между лечениями. В одном варианте осуществления повышенный уровень одного или нескольких из CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля у индивидуума (например, относительно эталона, например, контроля) указывает на увеличенную способность индивидуума отвечать на терапию (также называемую в настоящем описании "положительным статусом иммунной активации"). В другом варианте осуществления сниженный уровень одного или нескольких из CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля у индивидуума (например, относительно эталона, например, контроля) указывает на сниженную способность индивидуума отвечать на терапию (также называемую в настоящем описании "отрицательным статусом иммунной активации"). Необязательно способ может включать проведение терапии иммуномодулятором, как описано в настоящем описании (например, ингибитором молекул точки контроля, как описано в настоящем описании), если у индивидуума определяют наличие положительного статуса иммунной активации.

В одном варианте осуществления терапия иммуномодулятором включает активатор костимулирующей молекулы, например, один или несколько активаторов, как описано в настоящем описании (например, агонист молекулы GITR, как описано в настоящем описании). В других вариантах осуществления терапия иммуномодулятором включает ингибитор молекулы иммунной точки контроля, например, один или несколько ингибиторов ингибитора точки контроля, как описано в настоящем описании (например, ингибитор одного или нескольких из PD-L1, PD-1, TIM-3 или CTLA-4, как описано в настоящем описании). В одном варианте осуществления терапия иммуномодулятором включает молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. В других вариантах осуществления терапия иммуномодулятором включает комбинацию активатора костимулирующей молекулы и ингибитора ингибитора точки контроля.

В некоторых вариантах осуществления уровень и/или распределение CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля определяют *in vivo*, например, неинвазивным путем (например, путем обнаружения антитела к Т-клеточному маркеру, меченному подающейся обнаружению меткой, с использованием подходящего способа визуализации, например, сканирования с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Например, ПЭТ с антителом-мишенью или иммунный ПЭТ (например, ПЭТ с антителом против CD8 или ПЭТ с антителом против PD-L1) можно использовать для обнаружения уровня и/или распределения (например, локализации опухоли) экспрессирующих CD8 или PD-L1 клеток *in vivo*. Способы визуализации антител (например, визуализации ПЭТ с антителами) известны в данной области, например, как описано Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33 (DOI: 10, 1200/JCO.2014, 57, 8278); Tavaré, R. et al. (2014) PNAS 111 (3): 1108-1113; Pampaloni et al., J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3084); и Boerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52 (8):1171-72; в патентах США №

US 5192525, US

5219548, US 5399338, US 6096874, US 7338651, US 7410943, US
7747308, US 7754884, US 7848557, US 7894649, US 8090175, US
8188116, US 8287471, US 8323621, US 8372868, US 8532739, US
8679483, US 8771966 и US 8841320;

публикациях патентных заявок США №

US 2002/122806, US 2003/129579, US 2004/096915, US
2004/096915, US 2005/215883, US 2006/193773, US 2007/258888, US
2008/004521, US 2008/031823, US 2008/119718, US 2008/130825, US
2008/146914, US 2008/200806, US 2008/230703, US 2008/241074, US
2008/241873, US 2010/034735, US 2010/092384, US 2010/258138, US
2010/278739, US 2010/324130, US 2011/014120, US 2011/064652, US
2011/116703, US 2012/052010, US 2013/136688, US 2013/157289, US
2013/177502, US 2015/185204, US 2015/190534 и US 2015/217006;

публикациях международных патентных заявок №

WO 92/19213, WO 9640616, WO 2002/035232, WO 2002/047537, WO 2003/020701, WO 2003/034068, WO 2005/012335, WO 2005/046733, WO 2005/077263, WO 2006/074129, WO 2006/100562, WO 2006/147379, WO 2007/092115, WO 2008/023251, WO 2008/057166, WO 2008/115854, WO 2008/143706, WO 2009/121631, WO 2010/127054, WO 2011/153346, WO 2015/085179, WO 2015/100498, WO 2015/103039 и WO 92/06068; и патентах Европы № EP 0551434 B1, EP 1330652 B1 и EP 1861713 B1;

все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок.

В одном варианте осуществления уровень и/или распределение CD8 определяют *in vivo*, например, путем обнаружения антитела против CD8, меченного поддающимся обнаружению реагентом ПЭТ, например, конъюгированного с S-2-(4-изотиоцианатбензил)-1,4,7-триазабициклононан-1,4,7-триуксусной кислотой для радиоактивного мечения ^{64}Cu , например, как описано в Tavare, R. et al. (2014) PNAS 111 (3):1108-1113. В другом варианте осуществления уровень и/или распределение PD-1 или PD-L1 определяют *in vivo*, например, путем обнаружения антитела против PD-1 или антитела против PD-L1, меченного поддающимся обнаружению реагентом ПЭТ, например, ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (FDG), например, как описано в Rampaloni et al., J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3084). В другом варианте осуществления уровень и/или распределение CTLA-4 определяют *in vivo*, например, путем обнаружения антитела против CTLA-4, меченного поддающимся обнаружению реагентом ПЭТ, например, как описано в WO 2009/121631.

В других вариантах осуществления уровень CD8, PD-L1 или другого ингибитора точки контроля определяют в образце (например, биоптате опухоли), полученном от индивидуума (например, с использованием иммуногистохимических способов).

Также в объем изобретения входят реагенты для обнаружения. Примером являются реагенты иммуно-ПЭТ, которые включают молекулу антитела против PD-L1, как описано в настоящем описании. Иллюстративные реагенты для мечения включают, но не ограничиваются ими, бром-76 (^{76}Br), кальций-47 (^{47}Ca), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), хром-51 (^{51}Cr), кобальт-57 (^{57}Co), кобальт-58 (^{58}Co), медь-64 (^{64}Cu), эрбий-169 (^{169}Er), фтор-18 (^{18}F), фтордезоксиглюкозу (^{18}F -FDG), галлий-67 (^{67}Ga), галлий-68 (^{68}Ga), водород-3 (^3H), индий-111 (^{111}In), йод-123 (^{123}I), йод-124 (^{124}I), йод-125 (^{125}I), йод-131 (^{131}I), железо-59 (^{59}Fe), криптон-Sim ($^{81\text{m}}\text{Kr}$), лютеций-177 (^{177}Lu), азот-13 (^{13}N), кислород-15 (^{15}O), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), селен-75 (^{75}Se), стронций-89 (^{89}Sr), таллий-201 (^{201}Tl), натрий-22 (^{22}Na), натрий-24 (^{24}Na), технеций-99т ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), ксенон-133 (^{133}Xe), иттрий-86 (^{86}Y), иттрий-88 (^{88}Y), иттрий-90 (^{90}Y) и цирконий-89 (^{89}Zr). Дополнительные иллюстративные реагенты для мечения и их применения в иммунном ПЭТ описаны, например, в Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278) и Boerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52 (8):1171-72. Нуклеиновые кислоты

Настоящее изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, содержащим нуклеотидные последовательности, которые кодируют переменные области тяжелой и легкой цепей и CDR или гипервариабельные петли молекул антител против PD-L1, как описано в настоящем описании. Например, настоящее изобретение относится к первой и второй нуклеиновой кислоте, кодирующей переменные области тяжелой и легкой цепей, соответственно, молекулы антитела против PD-L1, выбранной из одной или нескольких из молекул антител, описанных в настоящем описании. Нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в табл. настоящего описания, или последовательность, по существу идентичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичная ей или отличающаяся не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, показанных в табл. настоящего описания).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из вариабельной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как указано в табл., представленных в настоящем описании, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну или несколько замен, например, консервативных замен). В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, как указано в табл., представленных в настоящем описании, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну или несколько замен, например, консервативных замен). В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR или гипервариабельных петель из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, имеющих аминокислотную последовательность, как указано в табл., представ-

ленных в настоящем описании, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну или несколько замен, например, консервативных замен).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из вариабельной области тяжелой цепи, имеющей нуклеотидную последовательность, как указано в табл., представленных в настоящем описании, последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящем описании). В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельных петли из вариабельной области легкой цепи, имеющей нуклеотидную последовательность, как указано в табл., представленных в настоящем описании, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящем описании). В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR или гипервариабельных петель из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, имеющих нуклеотидную последовательность, как указано в табл., представленных в настоящем описании, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере приблизительно на 85, 90, 95, 99% или более идентичную ей и/или способную гибридизоваться в условиях жесткости, описанных в настоящем описании).

В другом аспекте заявка относится к клеткам-хозяевам и векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем описании. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в одном векторе или в отдельных векторах, находящихся в той же клетке-хозяине или в отдельной клетке-хозяине, как более подробно описано ниже.

Векторы.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения предусматриваются векторы, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие молекулу антитела, описанную в настоящем описании. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие молекулу антитела, описанную в настоящем описании. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотидные последовательности, описанные в настоящем описании. Векторы включают, но не ограничиваются ими, вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную хромосому дрожжей (YAC).

Можно использовать многочисленные векторные системы. Например, в одном классе векторов используются ДНК-элементы, которые происходят из вирусов животных, например, таких как вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиоми, аденовирус, вирус коревой оспы, вакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другом классе векторов используются РНК-элементы, происходящие из РНК-вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного энцефалита лошадей и флавивирусы.

Кроме того, селекцию клеток, которые имеют стабильно встроенную ДНК в их хромосомы, можно проводить путем внесения одного или нескольких маркеров, которые позволяют проведение селекции трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать, например, прототропию ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам (например, антибиотикам) или резистентность к тяжелым металлам, таким как медь или сходные с ней. Ген селективного маркера может быть либо прямо связан с последовательностями ДНК, подлежащими экспрессии, либо он может быть введен в ту же клетку посредством совместной трансформации. Для оптимального синтеза мРНК могут потребоваться дополнительные элементы. Эти элементы могут включать сигналы сплайсинга, а также промоторы транскрипции, энхансеры и сигналы терминации.

После получения экспрессирующего вектора или последовательности ДНК, содержащей конструкции, для экспрессии, экспрессирующие векторы можно трансфицировать или вводить в соответствующую клетку-хозяина. Для достижения этого можно использовать различные способы, например, такие как слияние протопластов, осаждение с фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция на липидной основе или другие общепринятые способы. В случае слияния протопластов клетки выращивают в среде и подвергают скринингу в отношении соответствующей активности.

Способы и условия культивирования полученных трансфицированных клеток и выделения продуцированной молекулы антитела известны специалистам в данной области, и их можно варьировать или оптимизировать, в зависимости от конкретного используемого экспрессирующего вектора и клетки-хозяина млекопитающих, исходя из настоящего описания.

Клетки.

Настоящее изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу антитела, как описано в настоящем описании.

В одном варианте осуществления клетки-хозяева генетически модифицированы так, чтобы они содержали нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулу антитела.

В одном варианте осуществления клетки-хозяева модифицируют способами генной инженерии с использованием экспрессирующей кассеты. Выражение "экспрессирующая кассета" относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны влиять на экспрессию гена у хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут включать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них, и сигнал терминации. Также можно использовать дополнительные факторы, необходимые или полезные для достижения экспрессии, например, такие как индуцибельный промотор.

Также изобретение относится к клеткам-хозяевам, содержащим векторы, описанные в настоящем описании.

Клетка может представлять собой, но не ограничивается ими, эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомых или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают, но не ограничиваются ими, клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают, но не ограничиваются ими, клетки Sf9.

Табл. 1: аминокислотные и нуклеотидные последовательности молекул антител мыши, химерных и гуманизированных молекул антител. Молекулы антител включают mAb мыши BAP058, химерное mAb BAP058-chi и гуманизированные mAb с BAP058-hum01 по BAP058-hum17 и с BAP058-Clone-K по BAP058-Clone-O. Показаны аминокислотные и нуклеотидные последовательности CDR тяжелых и легких цепей, вариабельных областей тяжелых и легких цепей, и тяжелых и легких цепей.

Таблица 1

BAP058 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 6	VH	QVHLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYV KQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTSTVTSS
SEQ ID NO: 7	DHK VH	caggtccacctgcagcagcctggggctgagcttgtga agcctggggcttcagtgaagctgtcctgcaaggcttc tggtacaccttcaccagttactggatgtactgggtg aaacaggggcttgacgagccttgagtggttgaa ggattgattcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaacaagccacactgactgtagacaaa tcctccagcacagcctacatgcagctcagcagcctga catctgaggactctgcggtctattattgtgcaaggga ctatagaaagggctctatgctatggactactgggt caaggaacctcagtcaccgtctcctca

BAP058 LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 8	VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTA
		QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFLT
		ISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGSKLELK
SEQ ID NO: 15	DHK VL	Gacattgtgatgacccagtcacaaattcatgtcca
		catcagtaggagacagggcagcatcacctgcaaggc
		cagtcaggatgtgggtactgctgtagcctggtatcaa
		cagaaaccagggcaatctcctaaactactgatttact
		gggcatcccccggcacactggagtcctgatcgctt
		cacaggcagtggtatctgggacagatttcactctcacc
		attagcaatgtgcagtcctgaagacttggcagattatt
		tctgtcagcagcataacagctatcctctcacgttcgg
		tgctgggtccaagctggagctgaaa
BAP058-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 16	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWYV
		KQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNKATLTVDK
		SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWG
		QGTITVTVSS
BAP058-chi LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 17	VL	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTA VAWYQ QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLT ISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum01-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSY WYV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DHK VH	CAGGTTCTAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTGACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA

		GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 20	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 21	ДНК, тяжелая цепь	CAGGTTGAGCTGGTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGCTCTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA

		CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAA
BAP058-hum01-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL

SEQ ID NO: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 23	ДНК VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 24	Легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 25	ДНК, легкая цепь	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA

		CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum02-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	ДНК VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

		TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 21	ДНК, тяжелая цепь	CAGGTTCAGCTGGTGCAAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTT AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGAT

		GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum02- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 26	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 27	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAA
SEQ ID NO: 28	Легкая	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYL

	цепь	QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 29	ДНК, легкая цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCTGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum03-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3	HCDR3	DYRKGLYAMDY

(Chothia)		
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 31	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 32	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 33	ДНК, тяжелая цепь	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA

		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTT CCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCCTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAA
BAP058-hum03- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10	LCDR2	WASTRHT

(Kabat)		
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGA CTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 36	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGA CTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG

		CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum04-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DHK VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA

		CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 40	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYVW RQAPQGQLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 41	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTTGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC

		CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAGGCTAACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum04-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DHK VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG

		TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCTGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVALYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSTRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCTGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum05-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 46	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 47	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAACAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 48	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

		SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 49	ДНК, тяжелая цепь	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAACCCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAAGTCAAGCGCCCTGACCGAGCGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCTCCCCCAAAC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCTCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC

		AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum05- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTAA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD

		YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum06- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK

		STSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARYRKGLYAMDYWG QGTТVTVSS
SEQ ID NO: 51	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRTITADK STSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARYRKGLYAMDYWG QGTТVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 53	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA

		AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTTCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum06- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT

SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 44	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKIKVYACEVTHIQGLSSFPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT

		GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum07- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFNRFISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGT TVTVSS
SEQ ID NO: 55	DHK VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAAGCAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC

SEQ ID NO: 56	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRI DPNSGSTKYNEKFNRTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPFCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 57	ДНК, тяжелая цепь	CAGGTTCA GCTGGTG CAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCA GTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCC TTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCA CCACTCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCC CAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGT TCCCCCAAAC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG

		AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAA
BAP058-hum07-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASODVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 58	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFTLT INNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	DHK VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG

		CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCTCGATT CAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACT TCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
SEQ ID NO: 60	Леткая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFTLT INNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCTCGATT CAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACT TCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum08- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN

(Kabat)		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 63	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAACCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 64	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLS

		LGK
SEQ ID NO: 65	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG

		GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum08- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ДНК VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
SEQ ID NO: 68	Легкая цепь	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 69	ДНК, легкая цепь	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum09- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG

		QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVITITADK STSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPPSSSLGTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 53	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG

		GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAA
BAP058-hum09-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12	LCDR1	SQDVGTAA

(Chothia)		
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIK
SEQ ID NO: 23	ДНК VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTC CTGCAAGGCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAG CCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCCTGATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTG GGGATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG TATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGCCAAGGGAC CAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 24	Легкая цепь	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO: 25	ДНК, легкая цепь	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTC CTGCAAGGCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAG CCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCCTGATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTG GGGATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG TATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGCCAAGGGAC CAAGGTGGAATCAAACTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA TCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG

		AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum10- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 70	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWYMWV RQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFNKRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 71	ДНК VH	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGA AACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTC TGGCTACACCTTCACAGTTACTGGATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCAGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 72	Тяжелая	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWYMWV

	цепь	RQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTTITADK STSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTТVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGТKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYТLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 73	ДНК, тяжелая цепь	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGA AACCACACAGACCCTCAGCTGACCTGCACCTTCTC TGGCTACACCTTCAACAGTТАCTGGATGТАCTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCAGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGCTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACACCTT CCCGGCTGCTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTТCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT

		GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum10- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DHK VL	GATGTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG TCACCCCTTGACAGCCGCCTCCATCTCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT

		GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	Легкая цепь	DVVMTQSPSLPVLGQPASISCKASQDVGTAWAYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ДНК, легкая цепь	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum11- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 31	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 32	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK

SEQ ID NO: 33	ДНК, тяжелая цепь	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCCGAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT

		GCACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP058-hum11-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ДНК VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG TCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 68	Легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ДНК,	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG

	легкая цепь	TCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum12- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYVW RQAPQGQLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVTSVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS

SEQ ID NO: 39	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 41	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG

		GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAA
BAP058-hum12-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAWAYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAWAYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	ДНК, легкая цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG

		AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum13- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 79	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 247	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN

		SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 81	ДНК, тяжелая цепь	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC

		AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 83	DHK VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCGAGGTT

		CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 84	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 85	ДНК, легкая цепь	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum14- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3	HCDR3	DYRKGLYAMDY

(Kabat)		
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	ДНК VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 21	ДНК,	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA

	тяжелая цепь	AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCTGTCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGGCGCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT

		CTGGGTAAA
BAP058-hum14-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	ДНК, легкая	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC

	цепь	CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum15- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO: 51	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA

		AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 53	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT

		GGAAGCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTT CCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGCAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum15- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13	LCDR2	WAS

(Chothia)		
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA

		CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum16- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFNRTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 55	ДНК VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 56	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFNRTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG

		QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWSNGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 57	ДНК, тяжелая цепь	CAGGTTCTAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAC CAAGGACACTCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC

		TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum16- LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTAA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSTRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DHK VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC

		ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	Леткая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	ДНК, леткая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum17- HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 63	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 64	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYVW RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGFSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
SEQ ID NO: 65	ДНК, тяжелая	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC

	цепь	TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCCTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCCGAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCCTAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA

BAP058-hum17-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCTGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	ДНК, легкая цепь	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG

		CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
BAP058-Clone		
K HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNRTITADK STSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
SEQ ID NO:196	DHK VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTC

		CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO:197	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO:198	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTC CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCCACCA AGGGCCCAAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAG AAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT

		CCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACTGGACCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTAC GGCCACCCCTGCCCCCCTGCCAGCCCCGAGTTCC TGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCAAGCC CAAGGACACCCGTATGATCAGCAGAACCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTT AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG TAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCC CCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC
BAP058-Clone		
K LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNYSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:199	ДНК VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGCGTGCCGACAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTCAACCTGAAG ATCTCCCGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGCGTGACT ACTGCCAGCAGTACAACCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG
SEQ ID NO:36	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVALWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNYSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:200	ДНК, легкая цепь	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGCGTGCCGACAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGCTTCAACCTGAAG ATCTCCCGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGCGTGACT ACTGCCAGCAGTACAACCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCT GAACAACCTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA

		CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
BAP058-Clone L HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGAAGTATTAGCGTGGACACC TCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGA CCGCCGCTGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 91	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG

		QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 92	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTT AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCCCCAGGCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTACTATTAGCGTGGACACC TCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGA CCGCCGCTGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACCTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCGCTGGCACCTTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTT CCCCCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCTCGACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGC

		TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-Clone		
L LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAVYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVP SRFSGSGTDFFT ISSIQLPEDIATYYCQQYNSYPLT FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	DHK VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAG TGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGTTCACCTTCACT

		ATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 44	Леткая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLPEDIATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	ДНК, легкая цепь	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAG TGACCCCTAAAGAGAAAGTCACATACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGCGTGCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP058-Clone M HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO:201	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTC CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGATC CGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGA GATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO:260	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGFSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO:202	ДНК, тяжелая	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTC

	цепь	CGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGGATC CGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCTACATGGAAGTGTCTCCTCTGA GATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGCCCAAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAG AAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTAC GGCCACCCCTGCCCCCTGCCCAGCCCCGAGTTCC TGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCAAGCC CAAGGACACCCGTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCG AGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTT AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGGTACAAGTG TAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCC CCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC

BAP058-Clone M LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGTDFTFT ISSLPEDIA TYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 203	ДНК VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGCGTGCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGTACAACCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 44	Легкая цепь	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFS SGSGTDFTFT ISSLPEDIA TYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK RTVA APSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 204	ДНК, легкая	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC

	цепь	CTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCCTACCCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCT GAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
BAP058-Clone N HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNRTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS

SEQ ID NO: 95	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGAATATCACCGCCGATAAG TCTACTAGCACCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 96	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTTSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ ID NO: 97	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGAATATCACCGCCGATAAG TCTACTAGCACCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGTGCCCTCGGCTGCCTG

		GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACACCTT CCCCCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCCTTGTCGCCGCGCCGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCGCCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-Clone N LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPSLPVLTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 98	ДНК VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCG TGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCCTGACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 68	Легкая цепь	DVVMTQSPSLPVLTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	ДНК, легкая цепь	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCG TGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCCTGACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGCC GCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCT GAACAACCTTCTACCCCGGGAGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG

		AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP058-Clone O HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQARGQRLIEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 100	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAAC TCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 80	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYVW RQARGQRLIEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN

			SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
SEQ 101	ID NO:	ДНК, тяжелая цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAAC TCTAAGAACACCCGTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGA GAGCCGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCGTGGCACCTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG CTCAAGCATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCCTTGTCGCGCGCGGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC

		AACTCCACTTACCGCGTCGTGCCGTGCTGACGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-Clone		
o LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 102	DHK VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGCGTGGCCTCTAGGTT

		TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACC GACTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 84	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 103	ДНК, легкая цепь	GCTATTCACTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACC GACTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP058 HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac

SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgaggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058 LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-chi HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	
(Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	
(Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	
(Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	
(Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	
(Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	
(Chothia)		
BAP058-chi LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	
(Kabat)		

SEQ ID NO:	LCDR2	
(Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	
(Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	
(Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	
(Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	
(Chothia)		
BAP058-hum01-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum01-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc

111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum02-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgaggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum02-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum03-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		

SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum03-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aagccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum04-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt

108 (Chothia)		
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum04-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum05-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum05-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc

SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum06-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
105 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum06-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc

111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum07-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum07-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum08-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		

SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum08-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aagccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum09-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt

108 (Chothia)		
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum09-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum10-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum10-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc

SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum11-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
105 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum11-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc

111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum12-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgaggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum12-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum13-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		

SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aagccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum14-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgacctaataagtgggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggtctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgggagt

108 (Chothia)		
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum14-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum15-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum15-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc

SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum16-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
105 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum16-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc

111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-hum17-HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agttactggatgtac
104 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggagtactaagtacaatg
105 (Kabat)		agaagttcaagaac
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
107 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gacctaataagtgaggagt
108 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
106 (Chothia)		
BAP058-hum17-LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
245 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
246 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
109 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
110 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcatcc
111 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataacagctatcctctc
112 (Chothia)		
BAP058-Clone K HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agctactggatgtac
113 (Kabat)		

SEQ ID NO:	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacg agaagttcaagaac
205 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
206 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
207 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gaccccaactccggctcc
208 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
206 (Chothia)		
BAP058-Clone		
K LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
209 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
210 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtacaactcctaccccctgacc
211 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
212 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctct
213 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tacaactcctaccccctg
214 (Chothia)		
BAP058-Clone		
L HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agctactggatgtac
113 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacg agaagtttaagaat
114 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
115 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
116 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gaccctaatagcggctct

117 (Chothia)		
SEQ ID NO: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-Clone L LC		
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg
BAP058-Clone M HC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacg agaagttcaagaac
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
SEQ ID NO: 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO: 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
BAP058-Clone M LC		
SEQ ID NO: 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct

SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
210 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtacaactcctaccccctgacc
211 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
212 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctct
213 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tacaactcctaccccctg
214 (Chothia)		
BAP058-Clone N HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agctactggatgtac
113 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg agaagttaagaat
114 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
115 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
116 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gaccctaataagcggctct
117 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
115 (Chothia)		
BAP058-Clone N LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
118 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
119 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
120 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
121 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctct

122 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataatagctaccccctg
123 (Chothia)		
BAP058-Clone		
O HC		
SEQ ID NO:	HCDR1	agctactggatgtac
113 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg
114 (Kabat)		agaagttaaagaat
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
115 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
116 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	gaccctaataagcggctct
117 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
115 (Chothia)		
BAP058-Clone		
O LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
118 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
119 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
120 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
121 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	tgggcctct
122 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	tataatagctaccccctg
123 (Chothia)		

Таблица 2

Аминокислотные и нуклеотидные последовательности каркасных областей тяжелых и легких цепей гуманизированных mAb с ВАР058-hum01 по ВАР058-hum17 и с ВАР058-Clone-K по ВАР058-Clone-O

	Аминокислотная последовательность	Нуклеотидная последовательность
VHFW1 (тип а)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKAS (SEQ ID NO: 124)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 125)
VHFW1 (тип б)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRIS CKGS (SEQ ID NO: 126)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 127) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAGGTTCA (SEQ ID NO: 215) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCC (SEQ ID NO: 216)
VHFW1 (тип в)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKIS CKVS (SEQ ID NO: 128)	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATC TCCTGCAAGGTTTCT (SEQ ID NO: 129) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGCGCTACCGTGAAGATC TCCTGCAAGGTGTCC (SEQ ID NO: 217) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGCGCTACCGTGAAGATT AGCTGTAAGTCTCA (SEQ ID NO: 218)
VHFW1 (тип д)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLT CTFS (SEQ ID NO: 130)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACG CTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG ACCTGCACCTTCTCT (SEQ ID NO: 131)
VHFW2	WVRQATGQGLEWMG	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTT

(тип а)	(SEQ ID NO: 132)	GAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 133) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTG GAATGGATGGGC (SEQ ID NO: 219) TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTG GAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 220)
VHFW2 (тип а')	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 134)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCCTT GAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 135) TGGGTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTG GAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 221)
VHFW2 (тип б)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 136)	TGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGATTGGT (SEQ ID NO: 137) TGGATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTG GAATGGATCGGC (SEQ ID NO: 222)
VHFW2 (тип с)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 138)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTT GAGTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 139)
VHFW2 (тип d)	WVRQARGQRLEWIG (SEQ ID NO: 140)	TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTT GAGTGGATAGGT (SEQ ID NO: 141) TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTG GAGTGGATCGGT (SEQ ID NO: 223)
VHFW2 (тип е)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 142)	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCAGT (SEQ ID NO: 143)
VHFW3 (тип а)	RFTISRDDSKNTAYLQMNSLK TEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 144)	AGATTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAG AACACGGCGTATCTGCAATGAACAGCCTG AAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT

		GCAAGG (SEQ ID NO: 145)
VHFW3 (тип б)	RVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDVAVYYCAR (SEQ ID NO: 146)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGG (SEQ ID NO: 147) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACC TCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG CGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGA (SEQ ID NO: 224) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACC TCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTG AGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGA (SEQ ID NO: 225) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACT AGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTG AGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGA (SEQ ID NO: 226)
VHFW3 (тип с)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 148)	AGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAG AACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTG ACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCAAGG (SEQ ID NO: 149) AGAGTGACTATTAGCGTGGACACCTCTAAG AATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTG ACCGCCGCTGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGA (SEQ ID NO: 227)
VHFW3 (тип d)	RLTISKDTSKNQVLTMTNMD PVDATYYCAR (SEQ ID NO: 150)	AGACTCACCATCTCCAAGGACACCTCCAAA AACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATG GACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT

		GCAAGG (SEQ ID NO: 151)
VHFW3 (тип е)	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 152)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGCGCGTATTACTGT GCAAGG (SEQ ID NO: 153) AGGTTCACCTATTAGTAGGGATAACTCTAAG AACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTG AGAGCCGAGGACACGCGCTCTACTACTGC GCTAGA (SEQ ID NO: 228)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 154)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 155) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT (SEQ ID NO: 229) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGCTCTCA (SEQ ID NO: 230)
VLFW1 (тип а)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTI TC (SEQ ID NO: 156)	GAAATGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGC (SEQ ID NO: 157) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTC CAGTCCGTGACCCCAAGAAAAAGTGACC ATCACATGC (SEQ ID NO: 231) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTT CAGTCAGTGACCCCTAAGAGAAAGTCACT ATCACCTGT (SEQ ID NO: 232)
VLFW1 (тип б)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASI SC	GATGTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC

	(SEQ ID NO: 158)	ATCTCCTGC (SEQ ID NO: 159) GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGC CTGCCCCGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCT ATTAGCTGT (SEQ ID NO: 233)
VLFW1 (тип с)	DIVMTQTPLSLPVTPEPASI SC (SEQ ID NO: 160)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCC CTGCCCCGTGACCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGC (SEQ ID NO: 161)
VLFW1 (тип d)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTI TC (SEQ ID NO: 162)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGC (SEQ ID NO: 163)
VLFW1 (тип e)	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SC (SEQ ID NO: 164)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGC (SEQ ID NO: 165)
VLFW1 (тип f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTI TC (SEQ ID NO: 166)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGC (SEQ ID NO: 167) GCTATTGAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGC CTGAGCGCTAGTGTGGCGATAGAGTGACT ATCACCTGT (SEQ ID NO: 234)
VLFW2 (тип а)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 168)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTAT (SEQ ID NO: 169) TGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCT AGACTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 235)
VLFW2 (тип с)	WYLKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 170)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTAT

		(SEQ ID NO: 171) TGGTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCT CAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 236) TGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCT CAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 237)
VLFW3 (тип а)	GVPSRFSGSGSGTEFTLISS LQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 172)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGAGTGGA TCTGGGACAGAATTCACCTCTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTAT TACTGT (SEQ ID NO: 173) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGAGTTCACCTGACTATCTCT TCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTAC TACTGT (SEQ ID NO: 238)
VLFW3 (тип б)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 174)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGA TCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATAT TACTGT (SEQ ID NO: 175) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT TCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTAC TACTGT (SEQ ID NO: 239) GGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGC TCTGGCACCGACTTTACCTTACCATCTCC AGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTAC TACTGC (SEQ ID NO: 240)
VLFW3 (тип с)	GIPARFSGSGSGTEFTLISS LQSEDFAVYYC (SEQ ID NO: 176)	GGGATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGAGTTCACCTCTACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTAT

		TACTGT (SEQ ID NO: 177)
VLFW3 (тип d)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 178)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGA TCTGGGACAGATTTCACCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGT (SEQ ID NO: 179)
VLFW3 (тип e)	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGYYC (SEQ ID NO: 180)	GGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG TCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATCAGC AGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTAT TACTGT (SEQ ID NO: 181) GGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGC TCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCC CGGGTGGAAGCCGAGGATGTGGCGGTGTAC TACTGC (SEQ ID NO: 241)
VLFW3 (тип f)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINN IESEDAAYYFC (SEQ ID NO: 182)	GGGATCCCACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGG TATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTAAT AACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTAC TTCTGT (SEQ ID NO: 183)
VLFW3 (тип г)	GVPSRFSGSGSGTDFFTTISS LEAEDAATYYC (SEQ ID NO: 184)	GGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGA TCTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCAGT AGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATAT TACTGT (SEQ ID NO: 185) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT TCACTGGAAGCCGAGGACGCCGTACCTAC TACTGT (SEQ ID NO: 242)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 186)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA (SEQ ID NO: 187) TTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAATCAAG (SEQ ID NO: 243)
		TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 244)

Таблица 3

**Аминокислотные последовательности константной области
тяжелой цепи IgG человека и легкой цепи каппа человека**

HC	Аминокислотная последовательность мутантной константной области (S228P) IgG4 (нумерация EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDG DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 188)
LC	Аминокислотная последовательность константной области каппа человека RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 189)
HC	Аминокислотная последовательность мутантной (S228P) константной области IgG4, охватывающей C-концевой лизин (K) (нумерация EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDG DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 190)
HC	IgG1 дикого типа ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS

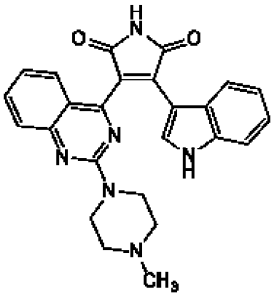
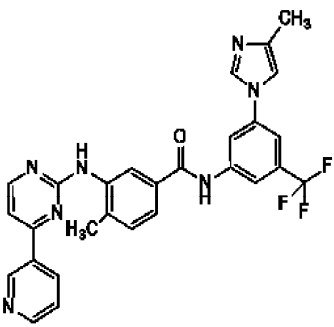
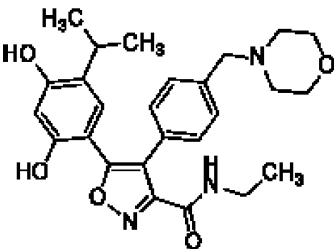
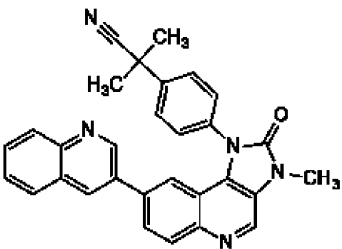
	HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 191)
HC	Аминокислотная последовательность мутантной (N297A) константной области IgG1 (нумерация EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 192)
HC	Аминокислотная последовательность мутантной (D265A, P329A) константной области IgG1 (нумерация EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 193)
HC	Аминокислотная последовательность мутантной (L234A, L235A) константной области IgG1 (нумерация EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKHTTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 194)

Табл. 4: см. примеры.

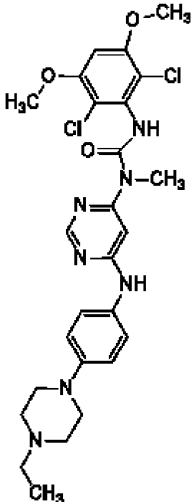
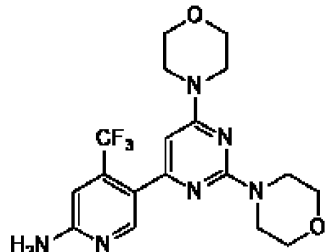
Табл. 5: см. примеры.

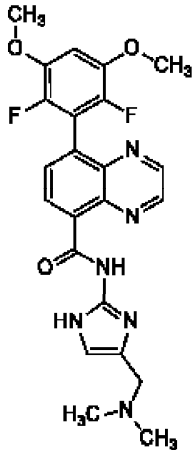
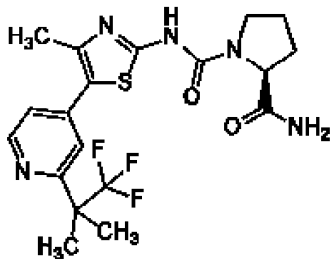
Табл. 6: отдельные лекарственные средства, которые можно вводить в комбинации с молекулами антител против PD-L1, например, в качестве единичного средства или в комбинации с другими иммуномодуляторами, описанными в настоящем описании. Каждая публикация, приведенная в этой таблице, включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, включая все структурные формулы, приведенные в ней.

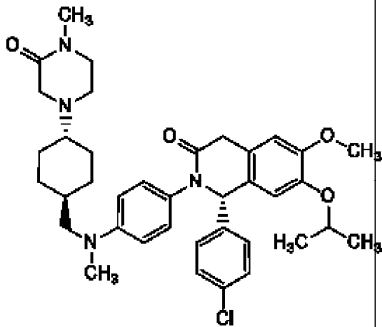
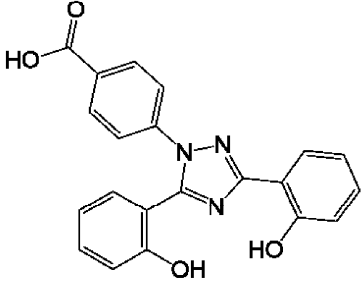
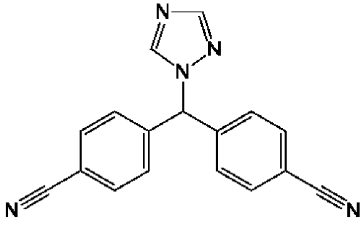
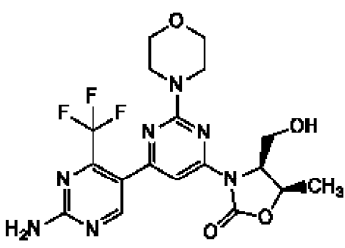
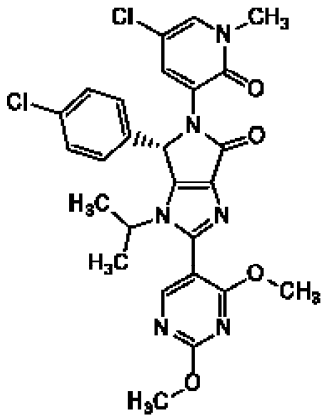
Таблица 6

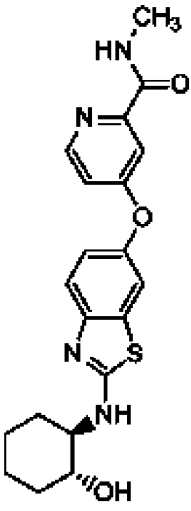
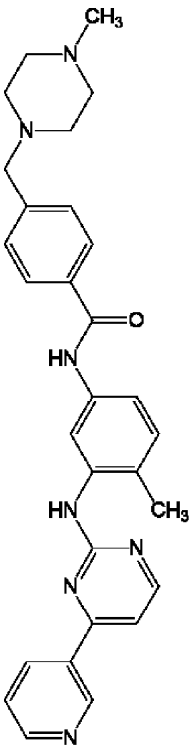
Обозначение соединения	Генерическое название Торговое название	Структура соединения	Патенты/ публикации патентных заявок
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Нилотиниб HCl моногидрат TASIGNA®		WO 2004/005281 US 7169791
		HCl · H ₂ O	
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8450310
A4	Дактолисиб		WO 2006/122806

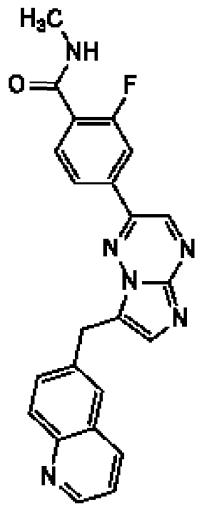
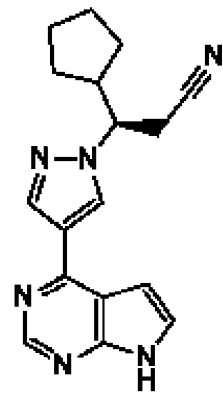
040861

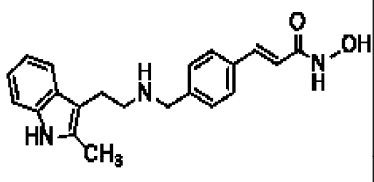
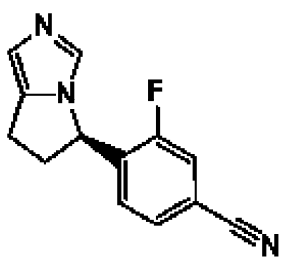
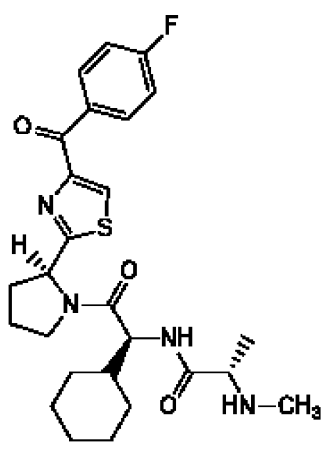
A5			US 8552002
A6	Бупралисиб		WO 2007/084786

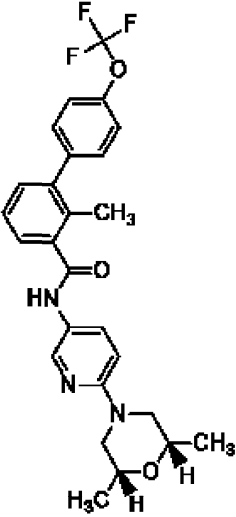
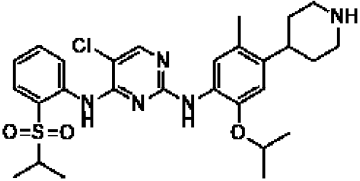
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		Ингибитор CYP17	WO 2010/149755US 8263635 B2EP 2445903 B1

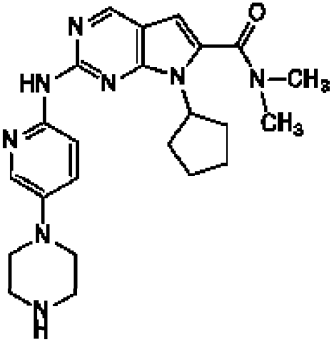
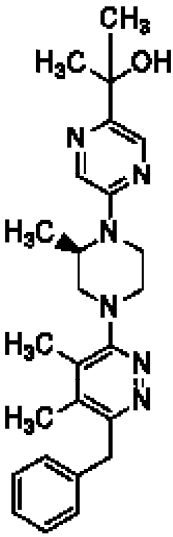
A10			WO 2011/076786
A11	Деферасиро ксEXJADE®		WO 1997/049395
A12	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

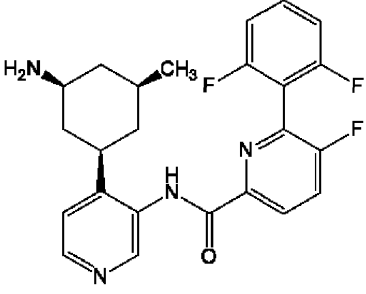
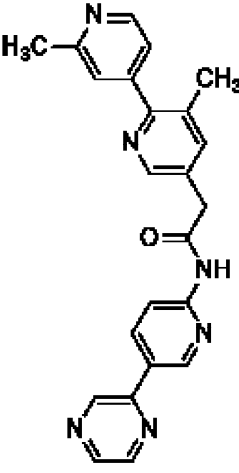
A15		 The chemical structure of Imatinib consists of a 4-methyl-2-((4-chlorophenyl)oxy)pyridine-5-carboxamide moiety linked via an ether bond to a 2-((4-((1R,2R)-2-hydroxy-2-cyclohexylamino)thiazol-5-yl)phenyl)pyridine moiety.	WO 2005/073224
A16	Иматиниба мезила GLEEVEC®	 The chemical structure of Imatinib mesylate is the mesylate salt of Imatinib. It features the same imatinib cation as above, but with a mesylate anion (CH₃SO₃⁻) instead of a hydroxyl group. The structure is shown as a neutral molecule with a methyl group on the nitrogen of the piperidine ring. Мезилат	WO 1999/003854

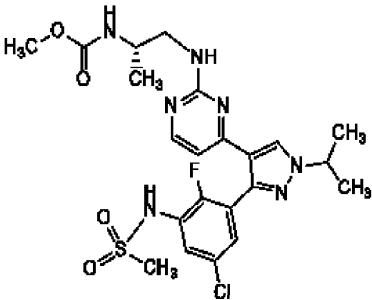
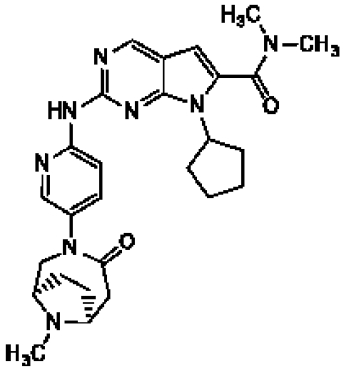
A17		 Дигидрохлорид	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A18	Руксолитин иба фосфат JAKAFI®	 H₃PO₄	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632

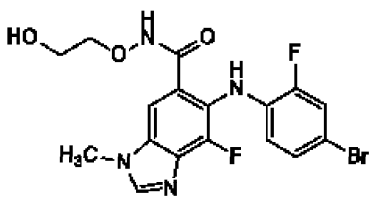
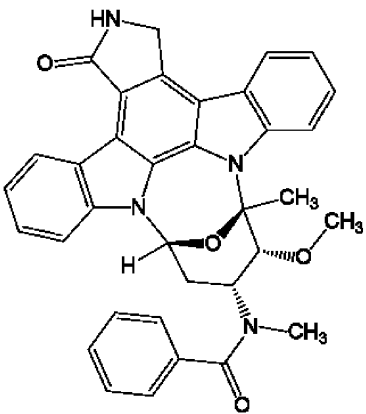
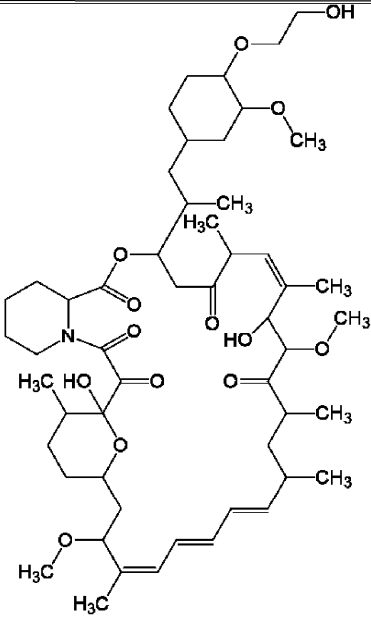
A19	Панобиност ат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Осилодрост ат		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8546336

A22	Сонидегиба фосфат		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8178563
A23	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687US 8039479

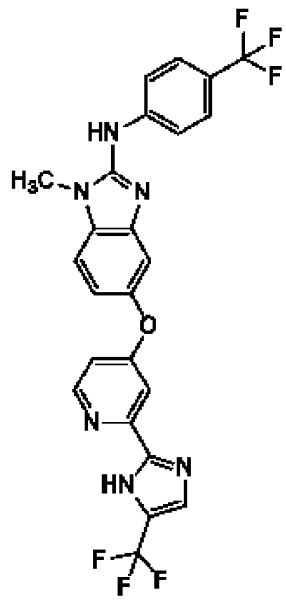
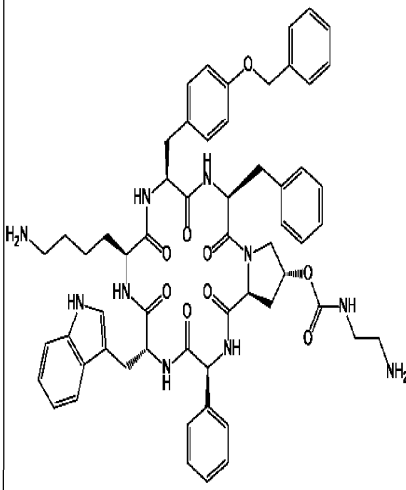
A24			US 8415355 US 8685980
A25			WO 2010/007120
A26		Моноклональное антитело человека к PRLR	US 7867493

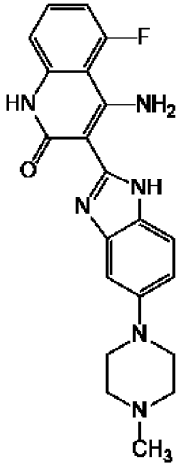
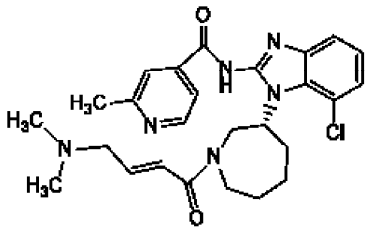
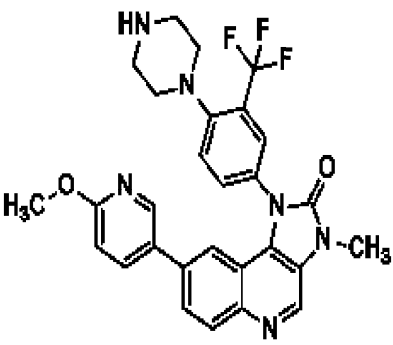
A27		 <chem>N[C@H]1CC[C@H](C)[C@@H](c2ccncc2)C1NC(=O)c3cc(F)c(F)c(F)c3</chem>	WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692
A28		 <chem>Cc1ccncc1-c2cc(C)ccn2CC(=O)Nc3cc(C4=CN=CN4)ccn3</chem>	WO 2010/101849

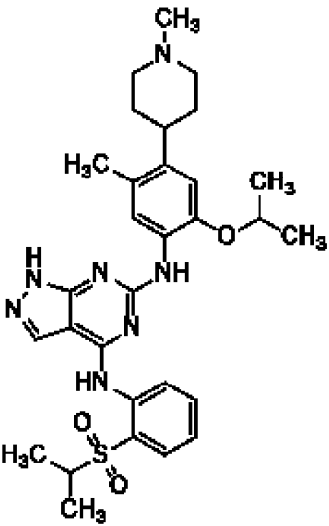
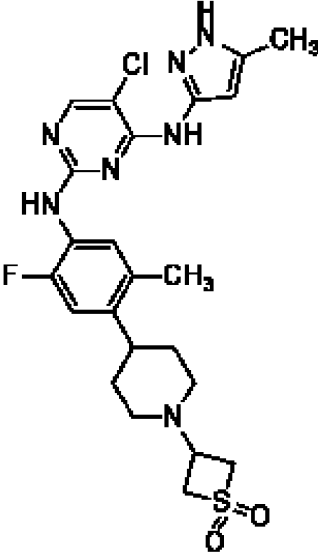
A29	Энкарафени б		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Моноклональное антитело человека к HER3	WO 2012/022814 EP 2606070US 8735551
A32		Конъюгат антитело- лекарственное средство (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (см. таблицу 1, абзац [00191]) Линкер: SMCC (см. абзаца [00117]) Груз: DM1 (см. абзац [00111], также см. п.29

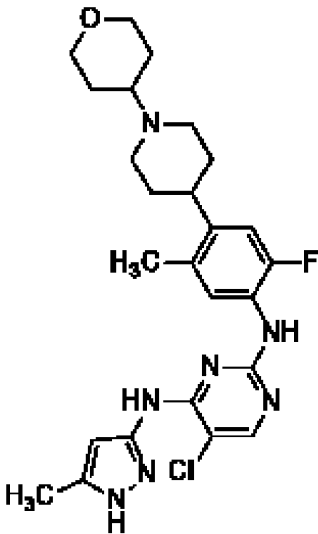
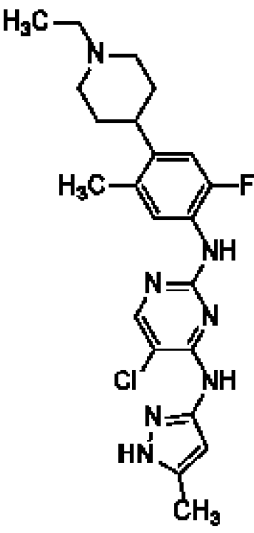
			формулы изобретения)
A33		Моноклональное антитело или Fab к M-CSF	WO 2004/045532
A34	Биниметини б		WO 2003/077914
A35	Мидостаури н		WO 2003/037347 EP 1441737US 2012/252785
A36	Эверолимус AFINITOR®		WO 2014/085318

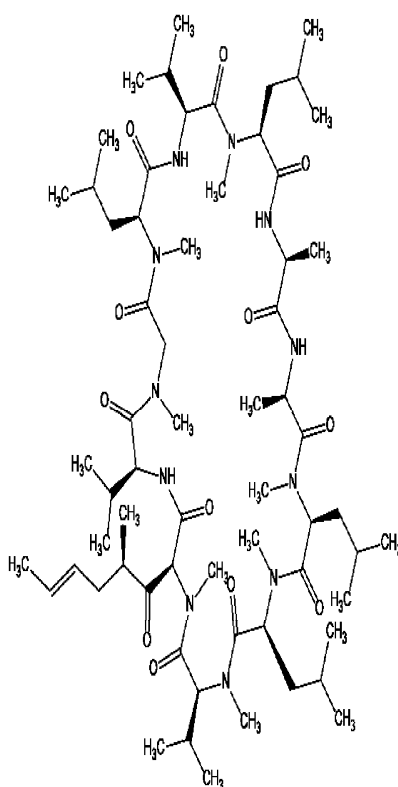
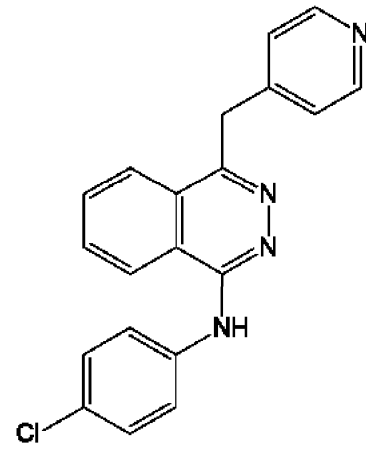
040861

A37			WO 2007/030377 US 7482367
A38	Пасиреотид а диаспартат SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7473761

A39	Довитиниб		WO 2009/115562 US 8563556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

A42		 <chem>CC(C)OCc1cc(C)c(C2CCNCC2)c3nc(NC4=CC=CC=C4S(=O)(=O)C(C)C)n3</chem>	WO 2008/073687 US 8372858
A43		 <chem>CC1=CNc2cc(Cl)c(NC3=CC=C(C)C=C3C4CCN(CC4)C5CCSC5=O)nc21</chem>	WO 2010/002655 US 8519129

A44		 <chem>Cc1cc[nH]c1-c2nc(Cl)c3c(n2)nc(Nc4cc(C)c(F)cc4C5CCN(C5)C6CCOCC6)c3</chem>	WO 2010/002655 US 8519129
A45		 <chem>Cc1cc[nH]c1-c2nc(Cl)c3c(n2)nc(Nc4cc(C)c(F)cc4C5CCN(C5)CC)cc3</chem>	WO 2010/002655

A46	Валсподар AMDRAY™		EP 296122
A47	Ваталаниба сукцинат	 Сукцинат	WO 98/35958
A48		Ингибитор IDH	WO2014/141104
A49		Ингибитор BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		Ингибитор cRAF	WO2014/151616
A51		АТР-конкурентный ингибитор ERK1/2	PCT/US2014/ 062913 WO2015066188 A1

Примеры

Примеры ниже предоставлены для облегчения понимания изобретения, однако они не предназначены для ограничения и их не следует истолковывать как ограничивающие его объем никоим образом.

Пример 1: гуманизация антитела против PD-L1 BAP058.

Проводили гуманизацию моноклонального антитела мыши против PD-L1 BAP058. Получали последовательности и исследуемые образцы для семнадцати гуманизированных клонов BAP058 с уникальной вариабельной областью. Эти клоны далее анализировали в отношении их биологических функций (например, связывание антигена и блокирование лиганда), структурных признаков и временной экспрессии в клетках CHO.

Пример 1.1: технология и процесс гуманизации.

Гуманизацию BAP058 проводили с использованием комбинаторной библиотеки каркасных областей (FW) вариабельной области человека. Технология охватывает перенос CDR мыши в рамке считывания в библиотеку вариабельных областей (VR) человека, сконструированных путем комбинирования случайным образом последовательностей FW1, FW2 и FW3 эмбрионального типа человека. Использовали только одну последовательность FW4, которая представляет собой WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 154) для тяжелой цепи (HC) (подгруппа I HC человека по Kabat, № 21) и FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 186) для легкой цепи (LC) (подгруппа I к человека по Kabat, № 5). Библиотеку последовательностей VR подвергали слиянию с последовательностями константной области (CR) HC IgG4(S228P) человека и CR к LC человека, и полученную библиотеку целых IgG-mAb экспрессировали в клетках CHO для скрининга. Скрининг проводили с помощью супернатантов культуры ткани, измеряя avidность связывания на антигенэкспрессирующих клетках в формате ELISA с целыми клетками или FACS.

Процесс гуманизации проводили поэтапным образом, начиная с конструирования и экспрессии подходящего химерного mAb (VR мыши, IgG4(S228P), к человека), которое может служить для сравнения при скрининге гуманизированных клонов. Аминокислотные последовательности константной области для тяжелой цепи IgG4(S228P) и легкой цепи каппа человека представлены в табл. 3.

Гуманизацию VR LC и HC проводили посредством двух независимых этапов. Библиотеку гуманизированных LC (huLC) объединяли с химерной HC (VR мыши, IgG4(S228P)) и полученные "полугуманизированные" mAb подвергали скринингу в отношении активности связывания способом ELISA. Отбирали клоны huLC с достаточной активностью связывания ($\geq$ связывание химерного mAb). Аналогично, библиотеку гуманизированных HC (huHC) объединяли с химерной LC (VR мыши, к человека) и подвергали скринингу в отношении активности связывания способом ELISA. Отбирали huHC клонов с подходящей активностью связывания ($\geq$ связывание химерного mAb).

Затем вариабельные области выбранных huLC и huHC секвенировали для идентификации huLC и huHC с уникальными последовательностями (некоторые клоны из первоначального процесса селекции могут иметь одинаковые LC или HC). Затем уникальные huLC и huHC случайным образом комбинировали для формирования небольшой библиотеки гуманизированных mAb (humAb), которую экспрессировали в клетках CHO и подвергали скринингу на антигенэкспрессирующих клетках в формате ELISA и FACS. Клоны с активностью связывания, равной или лучшей, чем связывание химерного mAb для сравнения, являются конечным продуктом процесса гуманизации.

Пример 1.2: последовательность mAb мыши BAP058.

Определяли последовательности вариабельных областей LC и HC mAb мыши против PD-L1. Последовательности, полученные в двух независимых анализах, были идентичными, и они представлены на фиг. 1.

Проводили анализ последовательностей эмбрионального типа и часть результатов представлена на фиг. 2 в качестве выравнивания аминокислотных последовательностей. Для легкой цепи V-ген является на 99,28% идентичным mIGKV6-23*01F (277/279 nts) и J-ген является на 97,06% идентичным mIGKJ5*01F (33/34 nts). Для тяжелой цепи V-ген является на 96,88% идентичным mIGHV1-72*01F (279/288 nts), J-ген является на 92,45% идентичным mIGHJ4*01F и D-ген представляет собой mIGHD2-5*01F.

Пример 1.3: конструирование химерного антитела.

Химерное антитело получали путем клонирования вариабельных доменов HC и LC в экспрессирующий вектор млекопитающих в рамке считывания либо с сигналом секреции и константной областью каппа (LC) человека, либо сигналом секреции и константным доменом IgG4 (HC) человека. Полученное антитело встраивали в пустой вектор и трансфицировали в клетки CHO-S. Супернатант клеточной культуры собирали через 48 ч после трансфекции и концентрацию рекомбинантных клонов в супернатанте определяли посредством количественного ELISA. IgG в супернатанте клеточной культуры улавливали на планшете с антителом против Fc IgG человека. Связавшийся IgG обнаруживали с помощью антитела против IgG человека, конъюгированного с HRP. Концентрацию IgG вычисляли с использованием коммерчески доступного IgG4 человека в качестве стандарта.

Связывание рекомбинантного клона с PD-L1 человека исследовали с использованием клеточной линии 300.19, экспрессирующей huPD-L1 на клеточной поверхности и FACS-анализа. Результат показал,

что химера хорошо связывалась с антигеном.

Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей для химерного mAb BAP058-chi представлены в табл. 1. Нуклеотидные последовательности тяжелой и легкой цепей химерного mAb BAP058-chi представлены в табл. 1.

Пример 1.4: клоны гуманизированных антител.

Как показано на фиг. 3, процесс гуманизации обеспечил семнадцать клонов с аффинностью связывания, сравнимой с аффинностью связывания химерного антитела. В дополнение к данным о связывании, для каждого клона последовательности VR предоставляли вместе с образцом mAb. Образцы получали посредством временной трансфекции клеток CHO, и они представляли собой концентрированные супернатанты культуры тканей.

Концентрации антител в растворах определяли с помощью IgG4-специфического ELISA.

Как показано на фиг. 4, семнадцать уникальных клонов представляют собой комбинации девяти уникальных последовательностей HC и девяти уникальных последовательностей LC. Для каждой из областей FW HC и LC, в 17 гуманизированных клонах использовались от четырех до семи различных последовательностей эмбрионального типа. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности переменных доменов тяжелой и легкой цепей для гуманизированных клонов BAP058 представлены в табл. 1. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей гуманизированных клонов BAP058 также представлены в табл. 1.

На фиг. 4 показано, что в образцах концентрация mAb варьировалась от 0,5 мкг/мл до 47,6 мкг/мл. Эти количества были репрезентативными для нескольких экспериментов с временной экспрессией.

Пример 1.5: анализ гуманизированных клонов.

Пример 1.5.1: анализ активности связывания и специфичности связывания.

Активность и специфичность связывания измеряли в конкурентном анализе связывания с использованием постоянной концентрации меченого Alexa 488 BAP058 мыши, серийных разведений исследуемых антител и экспрессирующих PD-L1 клеток 300.19. Инкубацию со смесями mAb, имеющими различные соотношения концентраций исследуемого mAb и меченого mAb, проводили при 4°C в течение 30 мин. Затем проводили количественное определение связавшегося mAb мыши с использованием устройства FACS. Эксперимент проводили два раза. Результаты представлены на фиг. 5. Интенсивность флуоресценции определяют путем нанесения на график концентраций исследуемого mAb против меченого BAP058 мыши. На фиг. 6 приведены соотношения величин IC_{50} для каждого mAb. Соотношение для родительского mAb мыши приближалось к 1 (фактическая величина составляет 1,34), что указывает на то, что меченое mAb мыши BAP058 не утратило аффинность связывания.

Соотношения для исследуемых mAb находились в диапазоне от 1,3 до 4,64, что указывает на то, что прочность связывания может варьироваться приблизительно в три раза между различными клонами. Эти результаты хорошо коррелировали с полуколичественным ранжированием, проведенным на основе данных FACS, представленных на фиг. 3 и 5. Клоны BAP058 человека с высоким ранговым номером (более слабо связывающиеся соединения) имели высокое соотношение в конкурентном анализе связывания.

Пример 1.5.2: анализ последовательности.

На основе структурных признаков семнадцать гуманизированных mAb разделяли на шесть групп и ранжировали в диапазоне 1-17. Результаты представлены на фиг. 6.

Пример 1.5.3: отбор гуманизированных клонов.

На фиг. 6 обобщенно представлены данные, которые учитывали при отборе гуманизированных клонов. Учитывали данные об экспрессии (2-й столбец), разнообразие состава переменных областей (3-ий столбец), относительную оценку в исследованиях связывания (4-й и 5-й столбец) и структурный анализ (6-й столбец).

Отобранные клоны продуцировали в более высоких количествах (0,5 мг; временная экспрессия в клетках CHO) и очищали аффинной хроматографией с белком А. Было показано, что образцы являются свободными от эндотоксинов.

Пример 1.5.4: блокирование связывания PD-1-Ig с клетками 300.19, трансфицированными PD-L1.

Шесть предпочтительных mAb BAP058 человека исследовали в отношении их способности блокировать связывание PD-1-Ig с клетками 300.19, экспрессирующими PD-L1. В эксперименте по конкурентному связыванию клетки 300.19, экспрессирующие PD-L1, инкубировали со смесями PE-меченого PD-1-Ig в постоянной концентрации (0,7 мкг/мл) и возрастающими концентрациями исследуемых mAb при 4°C в течение 4 ч. Затем измеряли флуоресценцию при связывании с использованием FACS и величины IC_{50} определяли с использованием программного обеспечения Prism.

Все mAb BAP058 человека и mAb BAP058 мыши обеспечивали сходные кривые конкурентного связывания. Величины IC_{50} варьировали в узком диапазоне от 0,29 нМ до 0,33. Родительское mAb BAP058 мыши демонстрирует величину IC_{50} 0,30 нМ. Результаты представлены на фиг. 7.

Обобщение и заключения.

Моноклональное антитело мыши против PD-L1 BAP058 подвергали гуманизации. Технология охватывает клонирование CDR мыши в рамке считывания в упорядоченную библиотеку каркасных областей переменной области эмбрионального типа человека, экспрессию библиотеки клонированных ва-

риабельных областей в качестве гуманизированных mAb с интактным IgG4(S228P) в клетках CHO и селекцию клонов, которые связываются со сравнимой или более высокой аффинностью с мишенью, в качестве родительского mAb. Таким образом, с помощью CDR мыши проводили селекцию надлежащих каркасных последовательностей эмбрионального типа человека, которые сохраняют их конформацию и, таким образом, аффинность и специфичность связывания родительского mAb мыши. Были получены последовательности и исследуемые образцы семнадцати гуманизированных mAb с уникальной вариативной областью, которые прошли тест связывания с клетками 300.19, трансфицированными PD-L1. Эти клоны далее анализировали в отношении их биологических функций (например, связывание и блокирование взаимодействия с PD-1), структурных признаков и временной экспрессии в клетках CHO.

Пример 2: экспрессия гуманизированного антитела против PD-L1 BAP058.

Пять гуманизированных клонов, описанных в примере 1, отбирали для оценки экспрессии в клетках яичника китайского хомячка (CHO).

Единичные генные векторы (SGV) конструировали с использованием векторов Lonza's GS Xceed (IgG4proAk для тяжелой цепи и kappa для легкой цепи). SGV амплифицировали и временно котрансфицировали в клетки CHOK1SV GS-KO для экспрессии в объеме 2,8 л.

Экспрессирующие культуры собирали через 6 суток после трансфекции и очищали посредством центрифугирования и стерилизации фильтрованием. Очищенный супернатант клеточной культуры очищали с использованием одностадийной хроматографии с белком А. Анализ качества продукта в форме эксклюзионной ВЭЖХ, SDS-PAGE, IEF и LAL проводили с использованием очищенного материала в концентрации 1 мг/мл, включающего антитело в качестве контрольного образца.

Пример 2.1: конструирование вектора.

Последовательности областей, кодирующих вариативный домен легкой и тяжелой цепей, синтезировали в GeneArt AG. Области, кодирующие вариативный домен легкой цепи, субклонировали в вектор pXC-Карра, и области, кодирующие вариативный домен тяжелой цепи, субклонировали в вектор pXC-IgG4proAK, соответственно, с использованием N-концевого участка рестрикции Hind III и C-концевых участков рестрикции BsiWI (легкая цепь) и AраI (тяжелая цепь). 5 мкг лиофилизированных челночных векторов ресуспендировали в 50 мкл свободной от эндотоксинов стерильной воды. 1 мкг ДНК расщепляли соответствующими ферментами рестрикции в общем объеме 50 мкл и образцы инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Добавляли 8,3 мкл 6× буфера для нанесения ДНК и образцы подвергали электрофорезу при 120 В в течение 40 мин на 1 мас./об.% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия. В качестве эталонного маркера использовали 10 мкл ДНК-маркера Lonza SimplyLoad Tandem DNA ladder.

Соответствующие фрагменты подвергали экстракции из геля с использованием набора для экстракции из геля QIAquick (QIAGEN, 28704) в соответствии с инструкциями изготовителя. Лигирование проводили с использованием набора для быстрого лигирования Roche с соотношением остова вектора и ДНК-вставки 1:12, 1 мкл лигазы T4 quick, 10 мкл 2× буфера для лигирования T4 quick, объем реакции доводили до 21 мкл свободной от эндотоксинов стерильной водой, когда это было необходимо, и образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Аликвоты реакционных смесей для лигирования объемом 10 мкл использовали для трансформации химически компетентных клеток Escherichia coli One Shot Top 10 (Invitrogen, C404003) с использованием способа теплового шока в соответствии с инструкциями изготовителя. Клетки распределяли на содержащие ампициллин (50 мкг/мл) чашки с агаром Лурия-Бертани (Select APS LB Broth base, BD 292438, и Bactiological Agar, Sigma Aldrich A5306) и инкубировали в течение ночи при 37°C до тех пор, пока бактериальные колонии не становились видимыми.

Единичные бактериальные колонии отбирали в 15 мл среды Лурия-Бертани (LB) (Select APS LB Broth base, BD 292438), содержавшей 50 мкг/мл ампициллина, и инкубировали при 37°C в течение 6 ч при встряхивании. ДНК вектора выделяли из 10 мл этих культур для роста с использованием минипрепаративной системы QIAGEN и элюировали в 30 мкл буфера EB. Положительные клоны идентифицировали путем расщепления HindIII и EcoRI и подтверждали посредством нуклеотидного секвенирования представляющего интерес гена.

Пример 2.2: амплификация ДНК.

Единичную бактериальную колонию отбирали в 15 мл среды Лурия-Бертани (LB), содержащую 50 мкг/мл ампициллина, и инкубировали при 37°C в течение ночи при встряхивании при 220 об/мин. Полученную стартовую культуру использовали для инокуляции 1 л среды Лурия-Бертани (LB), содержащей 50 мкг/мл ампициллина, и инкубировали при 37°C в течение ночи при встряхивании при 220 об/мин. ДНК вектора выделяли с использованием системы QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep system (QIAGEN, 12991). Во всех случаях концентрацию ДНК измеряли с использованием спектрофотометра Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) и доводили до 1 мг/мл буфером EB (10 mM Tris-Cl, pH 8,5). Качество ДНК для единичных генных векторов оценивали путем измерения соотношения поглощения A260/A280, и было обнаружено, что оно составляет от 1,88 до 1,90. Концентрацию ДНК доводили до 1 мг/мл буфером EB.

Пример 2.3: культура клеток CHOK1SV GS-KO.

Клетки CHOK1SV GS-KO культивировали в среде CD-CHO (Invitrogen, 10743-029), дополненной 6

мМ глутамином (Invitrogen, 25030-123). Клетки инкубировали во вращающемся инкубаторе 36,5°C, 5% CO₂, 85% влажность, 140 об/мин. Клетки подвергали стандартному субкультивированию каждые 3-4 суток путем посева 2×10^5 клеток/мл, и их увеличивали в количестве, чтобы иметь достаточное количество доступных для трансфекции клеток. Клетки выбрасывали к 20 пассажу.

Пример 2.4: временные трансфекции клеток CHOK1SV GS-KO.

Временные трансфекции проводили с использованием клеток CHOK1SV GS-KO, которые находились в культуре в течение минимум двух недель. Клетки субкультивировали за 24 ч до трансфекции, и жизнеспособность клеток в момент трансфекции составляла >99%.

Все трансфекции проводили посредством электропорации с использованием Gene Pulse MXCell (Bio-Rad), системы для электропорации на основе планшетов. Для каждой трансфекции живые клетки ресуспендировали в предварительно нагретой среде до $2,86 \times 10^7$ клеток/мл. 80 мкг ДНК (соотношение 1:1 для SGV тяжелой и легкой цепей) и 700 мкл суспензии клеток распределяли аликвотами в каждую кювету/лунку. Клетки подвергали электропорации при 300 В, 1300 мФ. Трансфицированные клетки переносили в предварительно нагретую среду в колбах Эрленмейера и кювету/лунку ополаскивали два раза предварительно нагретой средой, которую также переносили в колбы. Трансфицированные клеточные культуры инкубировали во вращающемся инкубаторе при 36,5°C, 5% CO₂, 85% влажности, 140 об/мин в течение 6 суток. Жизнеспособность клеток и концентрации живых клеток измеряли в момент сбора с использованием автоматизированного счетчика клеток Vicell. Было обнаружено, что при сборе клеточной культуры плотность и жизнеспособность клеток ($>7,72 \times 10^6$ клеток/мл; >92,5% на 6 сутки) находятся в типичном наблюдаемом диапазоне.

Пример 2.5: аффинная хроматография с белком А.

Супернатант клеточной культуры собирали и очищали посредством центрифугирования при 2000 об/мин в течение 10 мин, а затем фильтровали через 0,22-мкм фильтра на основе мембраны PES. Очищенный супернатант очищали с использованием предварительно наполненной 5-мл колонки HiTrap MabSelect SuRE (GE Healthcare, 11-0034-94) на устройстве для очистки АКТА (10 мл/мин). Колонку уравнивали 5 объемами колонки (CV) 50 мМ фосфата натрия, 125 мМ хлорида натрия, pH 7,0 (буфер для уравнивания). После загрузки образца колонку промывали 2 CV буфера для уравнивания, а затем 3 CV 50 мМ фосфата натрия, 1 М хлорида натрия, pH 7,0 и повторного промывания 2 CV буфера для уравнивания. Затем продукт элюировали 10 мМ формиатом натрия, pH 3,5, в 5-15 CV. Белок, содержащий элюированные фракции, сразу доводили до pH 7,2 и фильтровали через 0,2-мкм фильтр. После элюирования pH элюированных фракций доводили до pH 7,4. Затем продукт концентрировали с использованием фильтрующего элемента Amicon Ultra-4 Centrifugal Filter Unit (MWCO 30 кДа) (UFC903024) до 5-10 мг/мл.

В ходе фазы элюирования наблюдали единичный содержащий белок пик. Посредством анализа эксклюзионной ВЭЖХ и SDS-PAGE было показано, что этот пик содержит mAb. Выход белка после концентрирования представлен в табл. 4. Клоны имели временную экспрессию в диапазоне от 8,25 до 13,21 мг/л. Варианты антитела BAP058 демонстрировали медленный профиль элюирования (размытые пики) в стандартных условиях элюирования (10 мМ формиат натрия, pH 3,5, в 5 объемах колонки), что требовало дополнительных 5-10 объемов колонки буфера для элюирования для снижения УФ-сигнала до значения ниже 50 mAU.

Таблица 4
Обобщение выхода, титра, содержания мономеров и уровней эндотоксинов

Продукт	Выход* (мг)	Титр* (мг/л)	Содержание мономера (%)	Уровни эндотоксина (ЕЭ/мг)
Клон К	37,0	13,21	86,23	0,191
Клон L	29,4	12,25	98,04	0,084
Клон М	25,0	8,92	84,57	0,193
Клон N	19,8	8,25	91,48	0,122
Клон О	25,74	9,19	93,70	<0,050
*После очистки с белком А				

Пример 2.6: анализ эксклюзионной ВЭЖХ.

Дублированные образцы очищенных с помощью белка А антител анализировали посредством SE-ВЭЖХ на системе ВЭЖХ Agilent 1200 series, с использованием колонки Zorbax GF-250, 4 мкм 9,4 мм ID $\times$ 250 мм (Agilent). Аликвоты образца в концентрации 1 мг/мл фильтровали через 0,2-мкм фильтр перед инъекцией. Аликвоты объемом 80 мкл инжестировали, соответственно, и прогоняли при 1 мл/мин в течение 15 мин. Уровни растворимых агрегатов анализировали с использованием программного обеспечения Chemstation (Agilent).

Профили хроматографии с временем удержания, демонстрирующим процент общих выявленных площадей пиков, получали для исследуемых антител и контрольного IgG4-антитела. Продукты демонст-

рировали единичный пик белка на уровне приблизительно 9,05-9,07 мин, сравнимый с контрольным IgG4-антителом человека (приблизительно 9,03 мин), и он соответствовал мономерному антителу. Различные количества (вплоть до 15,4%) более высокомолекулярных примесей, соответствующих растворимым агрегатам, было обнаружено при времени удержания от 8,29 до 8,45 мин. Все продукты демонстрировали сходный профиль удержания, но с различными уровнями мономера, обнаруживаемыми в диапазоне 84,6-98,0% от общего содержания белка. Клоны К и М продемонстрировали наиболее высокое количество примесей с временем удержания, соответствующим димерным антителам (растворимые агрегаты), составляющее приблизительно 15%, в то время как клон L продемонстрировал наименьшее их количество (1,96%).

Пример 2.7: анализ SDS-PAGE.

Восстановленные и невосстановленные образцы антитела, очищенного с помощью белка А, получали для анализа путем смешения с 4× буфером для образца LDS NuPage (Invitrogen, NP0007) и 10× агентом для восстановления образца NuPage (Invitrogen, NP0009), и инкубировали при 70°C, 10 мин. Для невосстановленных образцов восстановитель и инкубацию при нагревании не применяли. Образцы подвергали электрофорезу на 1,5-мм предварительно залитых гелях NuPage 4-12% Bis-Tris Novex (Invitrogen, NP0335PK2) с подвижным буфером NuPage MES SDS в денатурирующих условиях. В гель включали 10-мкл аликвоты предварительно окрашенного стандарта молекулярной массы SeeBlue Plus 2 (Invitrogen, LC5925) и контрольного IgG4-антитела в концентрации 1 мг/мл. На гель наносили 1 мкл каждого образца в концентрации 1 мг/мл. После электрофореза гели окрашивали InstantBlue (TripleRed, ISB01L) в течение 30 мин при комнатной температуре. Изображения окрашенных гелей анализировали на системе визуализации BioSpectrum Imaging System (UVP).

Анализ подтверждает присутствие антител. В невосстанавливающих условиях наблюдают преобладающую белковую полосу на уровне более 98 кДа, сравнимую с контрольным IgG4-антителом. Контрольное IgG4-антитело демонстрирует дополнительную более слабую полосу, соответствующую половинному антителу, состоящему из тяжелой цепи плюс легкая цепь, на уровне приблизительно 70 кДа в невосстанавливающих условиях. Это является ожидаемым для контрольного антитела. Две полосы наблюдали в восстанавливающих условиях, что соответствует размеру тяжелой цепи (вблизи положения маркера размером 49 кДа) и легкой цепи (вблизи положения маркера 28 кДа), и они были сравнимыми с полосами, обнаруженными для контрольного IgG4-антитела.

Пример 2.8: анализ посредством изоэлектрического фокусирования (IEF).

Невосстановленные образцы очищенного с помощью белка А антитела подвергали электрофорезу, как описано ниже.

5 мкг очищенных с помощью белка А образцов подвергали электрофорезу на 1,0-мм градиентном геле pH 3-10 Novex (Invitrogen, EC66552BOX) с использованием рекомендованных производителем условий разделения. В гель были включены 10-мкл аликвоты маркеров IEF pH 3-10 (Invitrogen, 39212-01). После электрофореза гели фиксировали 10% раствором ТСА в течение 30 мин, а затем окрашивали InstantBlue (TripleRed, ISB01L) в течение ночи при комнатной температуре. Изображения окрашенных гелей анализировали на системе визуализации BioSpectrum Imaging System (UVP).

Как показано в табл. 5, исследуемые клоны продемонстрировали зарядовые изоформы, имеющие более чем pH 7,8. Обнаруженные зарядовые изоформы были несколько более основными, чем теоретически вычисленные изоэлектрические точки (pI) для этих антител, которые были спрогнозированы между 7,72 и 8,21. Этот общий сдвиг к более основным изоформам указывает на присутствие посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование молекул. Клоны К и М, L и N, демонстрируют сравнимые зарядовые изоформы, что соответствует их теоретически вычисленной pI, которая является одинаковой для обеих пар (7,72 для К и М, 7,87 для L и N). pI для клона О было невозможно точно определить, поскольку он не выходил из лунки, в которую был нанесен. Спрогнозированная изоэлектрическая точка для клона О составляет 8,21, что близко к пределу обнаружения (8,3) в этом анализе. Поскольку общая тенденция состоит в небольшом увеличении измеренной pI по сравнению с прогнозированной pI, это указывает на то, что фактическая pI, вероятно, составляет приблизительно 8,6, что выходит за предел обнаружения. Контрольное антитело IgG4 имело ожидаемое поведение.

Таблица 5

Зарядовые изоформы, обнаруженные с помощью анализа Novex IEF

Продукт	pI преобладающей зарядовой изоформы*	Кислотные зарядовые изоформы*	Основные зарядовые изоформы*
Клон К	8,0	2х; 7,8-7,9	2х 8,2-8,3
Клон Л	8,2	2х; 7,9-8,0	8,3
Клон М	8,0	2х 7,8-7,9	8,1
Клон N	8,3	2х 8,1-8,2	8,4
Клон О	>8,3	N/D	N/D
*Данные pI оценены из положений окрашивания, скоррелированных против маркера IEF 3-10.			

Пример 2.9: анализ эндотоксинов.

Измеряли уровни эндотоксинов очищенных белков (в концентрации 1 мг/мл) с использованием устройства Endosafe-PTS, способа на основе анализа LAL с помощью кассеты (Charles River).

Как показано в табл. 4, было обнаружено, что содержание эндотоксинов находится в диапазоне от 0,05 до 0,191 МЕ/мг.

Заключение.

Конструировали экспрессирующие векторы GS для единичного гена для выбранных гуманизированных mAb против PD-L1 и использовали для временной трансфекции клеток CHOK1SV GS-KO. От 2,4 до 2,8 л экспрессирующей культуры инкубировали в стандартных условиях в течение 6 суток и полученный супернатант клеточной культуры очищали с использованием хроматографии с белком А. Титры после очистки и концентрирования указаны в табл. 4, и было обнаружено, что они находятся в диапазоне от 8,25 до 13,21 мг/л. Конечный выход находился в диапазоне от 19,8 до 37 мг.

Анализ SDS-PAGE показал высокие уровни чистоты после первоначальной очистки с белком А и замены буфера, в то время как анализ эксклюзионной ВЭЖХ показал присутствие растворимых агрегатов (вплоть до 15,43%) в продуктах, что в основном согласуется с димерным антителом. Клоны М и К продемонстрировали повышенные количества этих высокомолекулярных примесей (15,4% и 13,8% соответственно).

Изоэлектрическое фокусирование обнаружило ряд зарядовых изоформ всех mAb. Клоны К-N продемонстрировали изоформы, которые обычно были более основными, чем исходя из теоретически вычисленных значений pI для этих молекул, что указывает на некоторый уровень посттрансляционных модификаций, pI для клона О нельзя было точно определить, поскольку измеренная pI превышала диапазон обнаружения геля.

Уровни эндотоксинов во всех образцах измеряли перед приготовлением образцов, и было обнаружено, что они составляют менее 0,191 ЕЭ/мг.

Пример 3: охарактеризация антител мыши против PD-L1 и гуманизированных антител против PD-L1.

Пример 3.1: охарактеризация гуманизированного антитела против PD-L1.

Аффинность и специфичность связывания.

Связывание иллюстративного гуманизированного антитела против PD-L1 с белком PD-L1 человека измеряли с использованием способа Biacore. Результаты представляют собой: $K_a=3,07 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $K_d=4,55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $K_D=0,171 \text{ нМ}$.

Связывание иллюстративного гуманизированного антитела против PD-L1 с белком PD-L1 яванского макака определяли с использованием способом Biacore. Результаты представляют собой: $K_a=9,51 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $K_d=4,55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $K_D=0,124 \text{ нМ}$.

Связывание иллюстративного гуманизированного антитела против PD-L1 с белком PD-L1 мыши измеряли с использованием способа Biacore. Результаты представляют собой: $K_a=8,30 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $K_d=1,67 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D=0,0202 \text{ нМ}$.

Связывание иллюстративного гуманизированного антитела против PD-L1 с белком PD-L1 измеряли с использованием способа Biacore. Результаты представляют собой: $K_a=9,45 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $K_d=1,23 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D=0,168 \text{ нМ}$.

Связывание того же гуманизированного антитела против PD-L1 с клетками 300.19, экспрессирующими PD-L1 человека, измеряли с использованием FACS-анализа. Результат показывает, что антитело против PD-L1 (IgG4 человека) связывается с PD-L1 человека с $K_D 0,285 \text{ нМ}$.

Связывание того же гуманизированного антитела против PD-L1 с клетками 300.19, экспрессирующими PD-L1 яванского макака, измеряли с использованием FACS-анализа. Результат показывает, что антитело против PD-L1 (IgG4 человека) связывается с PD-L1 человека с $K_D 1,29 \text{ нМ}$.

Эти результаты показывают, что иллюстративное антитело против PD-L1 связывается с высокой аффинностью с PD-L1 человека, мыши, крысы и яванского макака.

Блокирование взаимодействий между PD-L1 и его лигандами.

Исследовали способность иллюстративного гуманизированного антитела против PD-L1 блокировать взаимодействия между PD-L1 и обоими из его известных лигандов: PD-1 и B7-1. Результаты показывают, что антитело против PD-L1 блокирует связывание PD-1 и B7-1 с клетками 300.19, экспрессирующими PD-L1 человека, по сравнению с изотипическим контрольным IgG4 человека и контролем без антитела. Антитело против PD-L1 блокировало связывание PD-1 с клетками 300.19 с IC_{50} 0,145 нМ. То же антитело блокировало связывание B7-1 с клетками 300.19 с IC_{50} 0,1 нМ.

Клеточная активность.

Способность иллюстративного гуманизированного антитела против PD-L1 усиливать стимулируемую стафилококковым энтеротоксином В (SEB) экспрессию IL-2 и IFN γ исследовали в анализе с цельной кровью человека *ex vivo*. Разбавленную цельную кровь инкубировали с антителом против PD-L1 в присутствии или в отсутствие SEB при 37°C в течение 48 ч перед определением IFN γ и IL-2. Результат показывает, что антитело против PD-L1 увеличивает стимулируемую SEB экспрессию IFN γ в $2,72 \pm 0,84$ раза и увеличивает экспрессию IL-2 в $2,39 \pm 0,96$ раза по сравнению с изотипическим контрольным IgG4 человека (25 мкг/мл SEB; n=5 доноров).

Пример 4: отбор пациентов на основе статуса PD-L1/CD8/IFN- γ .

Для каждого из нескольких типов злокачественной опухоли образцы от множества пациентов исследовали в отношении статуса PD-L1/CD8/IFN- γ . Каждый образец классифицировали как: тройной отрицательный по PD-L1/CD8/IFN- γ , однократно или двойной положительный по этим маркерам или тройной положительный по этим маркерам. На фиг. 10 показано, что в этом эксперименте в популяции пациентов следующие типы злокачественной опухоли часто являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ : рак легкого (плоскоклеточный), рак легкого (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома и рак носоглотки. Пациенты, имеющие эти типы злокачественной опухоли, являются хорошими кандидатами для терапии антителами против PD-1 и комбинированных способов терапии, как описано в настоящем описании. Вероятность успешного лечения может быть далее усилена путем определения того, какие пациенты являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ , и лечения тройных положительных пациентов антителами против PD-L1 и комбинированными способами терапии, как описано в настоящем описании.

На фиг. 11 показано, что в популяции пациентов следующие типы злокачественной опухоли редко являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ : ER⁺ рак молочной железы и рак поджелудочной железы. Примечательно, что даже в злокачественных опухолях, которые обычно не являются положительными PD-L1/CD8/IFN- γ , можно увеличить вероятность успешного лечения посредством определения того, какие пациенты являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ , и лечения тройных положительных пациентов антителами против PD-L1 и комбинированными способами терапии, как описано в настоящем описании.

На фиг. 12 показана доля пациентов с раком молочной железы, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рассматривая рак молочной железы в целом, доля тройных положительных пациентов является довольно низкой. Однако, если сфокусироваться только на раке молочной железы IM-TN, можно видеть, что значительно больший процент пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рак молочной железы IM-TN особенно трудно лечить общепринятыми способами терапии. Открытие, что рак молочной железы IM-TN часто является тройным положительным по PD-L1/CD8/IFN- γ обеспечивает новые направления терапии этой злокачественной опухоли антителами против PD-L1 и комбинированными способами терапии, как описано в настоящем описании.

На фиг. 13 показана доля пациентов с раком толстого кишечника, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рассматривая рак толстого кишечника в целом, доля тройных положительных пациентов является довольно низкой. Однако, если сфокусироваться только на раке молочной железы с высокой MSI (высокая нестабильность микросателлитов), можно видеть, что значительно больший процент пациентов являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Уровни MSI можно анализировать с использованием, например, коммерчески доступных способов на основе ПЦР.

Образцы рака желудка исследовали в отношении уровней PD-L1/CD8/IFN- γ (данные не представлены). Было обнаружено, что при раке желудка с высокой MSI или EBV⁺ раке желудка, приблизительно 49% были положительными по PD-L1, и высокая доля положительных по PD-L1 клеток были тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN- γ . Также было обнаружено, что часть положительных по PD-L1 клеток и положительных по PD-L1/CD8/IFN- γ клеток также были положительными по PIK3CA. Эти данные указывают на то, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-L1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, направленным на PIK3.

Образцы CRC с высокой MSI исследовали в отношении комбинации маркеров (данные не пред-

ставлены). Было обнаружено, что в образцах CRC с высокой MSI высокая доля образцов PD-L1/CD8/IFN- γ также была положительной по LAG-3, PD-1 (также называемый PDCD1), RNF43 и BRAF. Эти данные указывают на то, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на один или несколько из LAG-3, PDCD1, RNF43 и BRAF.

Плоскоклеточный рак легкого исследовали в отношении комбинации маркеров (данные не представлены). Было обнаружено, что в образцах плоскоклеточного рака легкого высокая доля положительных по PDL1/CD8/IFN- γ образцов также является положительной по LAG-3. Эти данные указывают на то, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на LAG-3, например, антитело против LAG-3.

Папиллярный рак щитовидной железы исследовали в отношении комбинации маркеров, включая мутацию V600E BRAF (данные не представлены). Было обнаружено, что высокая доля образцов рака щитовидной железы, которые являются положительными по PD-L1, также является положительной по V600E BRAF. Эти данные указывают на то, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-L1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на BRAF.

Пример 5: отбор пациентов на основе статуса PD-L1.

Чтобы обеспечить обширное исследование онкологических заболеваний в отношении способов терапии на основе PD-1/PD-L1, авторы настоящего изобретения провели оценку экспрессии PD-L1 как на уровне белка, так и на уровне мРНК, в злокачественных опухолях человека, включающих опухоли как легкого, так и печени.

Экспрессию белка PD-L1 оценивали в наборе фиксированных в формалине залитых парафином опухолей немелкоклеточной аденокарциномы (ACA) легкого (NSCLC), плоскоклеточной карциномы (SCC) NSCLC и печеночно-клеточной карциномы (HCC) с использованием иммуногистохимии (ИНС). Экспрессию PD-L1 оценивали полуколичественно с использованием неавтоматизированной методологии оценки гисто-показателя (H-показатель), исходя из интенсивности окрашивания и процента положительных опухолевых клеток. В анализе ИНС, проведенном авторами настоящего изобретения, положительность по PD-L1 (PD-L1⁺) определяли как H-показатель ≥ 20 . Параллельно исследовали данные экспрессии мРНК PD-L1 от The Cancer Genome Atlas (TCGA) при этих показаниях (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC и 191 HCC) и анализировали их путем сравнения экспрессии в соответствующих нормальных тканях от TCGA.

С использованием анализа RNAseq данные вычисляли в качестве $\log_2(\text{RPKM}+0,1)$ после нормализации RSEM с использованием системы OmicSoft RNASeq для онкологических заболеваний от TCGA. Экспрессия PD-L1 является повышенной при ACA и SCC NSCLC, относительно HCC. Путем наложения распределений и сравнения уровня экспрессии среди всех показаний от TCGA, авторы настоящего изобретения ранжировали профили сверхэкспрессии для PD-L1 и обнаружили, что группа HCC от TCGA имеет значительно сниженные уровни мРНК PD-L1 со средним уровнем -0,8 по сравнению с 1,3 для ACA и 1,5 для SCC, что соответствует изменению от среднего уровня экспрессии более чем в 2 раза. С использованием RNAseq анализ, проведенный авторами настоящего изобретения, определил 50% случаев аденокарциномы NSCLC, 54% случаев плоскоклеточной карциномы NSCLC и 6% случаев HCC в качестве экспрессирующих PD-L1 на высоком уровне.

Экспрессию белка PD-L1 в опухолевых клетках измеряли в 45 образцах аденокарциномы (ACA) легкого, 47 образцах плоскоклеточной карциномы (SCC) легкого и 36 образцах печеночно-клеточной карциномы (HCC). 16/45 (35,6%) случаев ACA легкого, 21/47 (44,7%) случаев SCC легкого, были положительными по PD-L1. Напротив, положительность по PD-L1 наблюдали только в 2/36 (5,6%) образцах HCC.

В общем, с использованием анализа ИНС и RNAseq в больших и независимых наборах образцов NSCLC и HCC человека авторы настоящего изобретения выявили, что экспрессия PD-L1 в большей степени увеличена при NSCLC, чем при HCC. В случае NSCLC, данные между аденокарциномой и плоскоклеточным раком были сравнимыми. Важно, что среди большого количества образцов (128 для ИНС и 1183 для RNAseq) для 3 заболеваний, наблюдается очень высокое соответствие между анализами на основе белка и мРНК. Таким образом, данные, полученные авторами настоящего изобретения, устанавливают основу для крупномасштабного сбора данных на основе мРНК в TCGA для заболеваний и сегментов пациентов, у которых могут быть усилены ответы на иммунную терапию на основе PD-1/PD-L1.

Пример 6: эффекты направленных средств на модулирование PD-L1.

В этом примере оцениваются эффекты отдельных лекарственных средств (например, ингибитор cMET, ингибитор MEK, ингибитор bRAF и ингибитор ALK) на модулирование PD-L1 (CD274). Соединение A17 можно получать, как описано в примере 21 патента США № 8420645. Следующие соединения: соединение A18 (руксолитиниба фосфат), соединение A23 (церитиниб), соединение A34 (биниметиниб) и соединение A29 (энкорафиниб) доступны от Novartis AG, Базель, Швейцария. Выбранные лекарственные средства исследовали способом ПЦР в реальном времени и проточной цитометрией в отношении уровней PD-L1. Наблюдали значительное ингибирование PD-L1 соединением A17, соединением

A18, соединением A34, соединением A29 и соединением A23 на опухолевых клетках.

Подавление посредством соединения A17 белка PD-L1 в клетках немелкоклеточного рака легкого. Экспрессию PD-L1 (CD274) анализировали в злокачественных клеточных линиях, обработанных соединением A17. Клетки получали от ATCC и культивировали *in vitro* в соответствии с инструкциями ATCC. Используемые клеточные линии были ранее охарактеризованы Cancer Cell Line Encyclopedia Project (<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>).

Клетки, посеянные в планшеты с шестью ячейками, обрабатывали соединением A17 в различных концентрациях (10, 100 и 1000 нМ) в течение 24, 48 и 72 ч. В качестве контроля использовали равное количество носителя (DMSO). Клетки промывали PBS, а затем собирали с использованием скребка для клеток.

Для каждой реакции $0,5 \times 10^6$ клеток окрашивали 20 мкл моноклонального антитела против PD-L1 человека с PE, клон M1H1 (BD), в течение 30-60 мин при 4°C. Клетки промывали два раза и данные получали с использованием Canto II с программным обеспечением FACSDiva (BD Bioscience). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения FlowJo (Tree Star). Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) определяли путем гейтирования единичных клеток. В качестве контроля гейтирования использовали неокрашенные клетки.

Обработка клеток EBC-1 (немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) с амплификацией cMET) соединением A17 *in vitro* приводила к значительному подавлению поверхностной экспрессии PD-L1, как наблюдают посредством проточной цитометрии (фиг. 14). Результаты, представленные в настоящем описании, указывают на то, что соединение A17 выполняет функцию ингибитора PD-L1/PD-1.

Соединение A17, соединение A34, соединение A18, соединение A29 и соединение A23 подавляют мРНК PD-L1.

Были разработаны анализы ОТ-ПЦР TaqMan для обнаружения изменений уровней экспрессии PD-L1 (CD274) в клеточных линиях и ксенотрансплантатах опухолей. мРНК выделяли из замороженных клеточных осадков и фрагментов опухоли с использованием набора Qiagen RNeasy Mini kit. Выделенную РНК замораживали при -80°C. Качество РНК проверяли и РНК количественно определяли с использованием устройства 2100 Agilent Bioanalyzer в соответствии с протоколом набора Agilent RNA 6000 Nano Kit. кДНК получали с использованием набора High Capacity RNA-to cDNA Kit (Applied Biosystems).

Реакции ПЦР в реальном времени проводили в общем объеме 20 мкл, включая 10 мкл основной смеси для ПЦР Universal PCR master mix (Applied Biosystems), 1 мкл набора зондов/праймеров для PD-L1 человека (CD274) (Applied Biosystems) и 8 мкл кДНК. Каждый образец анализировали в трех экземплярах. В каждой реакции ПЦР использовали количество кДНК, продуцированной с 25-50 нг РНК в реакции обратной транскрипции. Вследствие различий в уровнях мРНК между PD-L1 и GAPDH, две реакции ПЦР в реальном времени проводили в отдельных пробирках с использованием одного и того же количества кДНК. Реакцию ПЦР в реальном времени проводили на устройстве C1000 Thermal Cycle (BioRad) со следующей программой цикла: инкубация в течение 10 мин при 95°C, затем 40 циклов при 95°C в течение 15 с и 60°C в течение 1 мин. После завершения реакции PD-L1 среднюю величину Ct нормализовывали относительно каждой величины Ct из эталонной реакции с GAPDH. Затем каждую нормализованную логарифмическую величину конвертировали в линейную величину.

Ингибирование экспрессии PD-L1 (мРНК) соединением A17 наблюдали в ксенотрансплантате опухоли Hs.746.T (клетки рака желудка с амплификацией и мутацией cMET) (фиг. 16). Ингибирование мРНК PD-L1 соединением A23 наблюдали в H3122 (немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) с транслокацией ALK) *in vitro* (фиг. 17). Подавление мРНК PD-L1 соединением A29 и соединением A34 наблюдали в моделях с ксенотрансплантатами опухолей, включающих опухоли LOXIMV1 (меланома с мутантным BRAF, фиг. 18) и HEYA8 (рак яичника с мутантным KRAF, фиг. 19), соответственно. Подавление мРНК PD-L1 соединением A18 наблюдали в моделях с ксенотрансплантатами опухолей, включающих линию UKE-1 (миелопролиферативное новообразование (MPN) с мутацией JAK2V617F, фиг. 19).

Результаты, представленные в настоящем описании, демонстрируют роль соединения A17, соединения A34, соединения A18, соединения A29 и соединения A23 в регуляции молекул иммунной точки контроля в злокачественной опухоли. Наблюдаемое ингибирование экспрессии PD-L1 этими средствами указывает на то, что эти направленные средства могут иметь иммуномодулирующую активность, в дополнение к их эффектам на передачу сигнала в злокачественной опухоли. Таким образом, результаты, представленные в данном примере, указывают на то, что введение направленных средств с ингибиторами ингибиторов иммунной точки контроля, таких как PD-1, PD-L1, LAG-3 и/или TIM-3 обеспечивает более эффективное обращение вспять иммунной супрессии, опосредуемой иммунными точками контроля.

Пример 7: реакция смешанных лимфоцитов с происходящими из моноцитов дендритными клетками и аллогенными CD4⁺ Т-клетками.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из лейкоцитарных пленок с помощью стандартных методик с использованием градиента Ficoll. CD14⁺ моноцитарную фракцию PBMC выделяли посредством отрицательной селекции с использованием набора для увеличения концентрации моноцитов EasySep от StemCell в соответствии с инструкциями поставщика. Для дифференцировки мо-

ноцитов в дендритные клетки (DC) среду дополняли 100 нг/мл GM-CSF человека (BTP30538, произведенный Novartis или коммерчески доступный от R&D) и 80 нг/мл IL4 человека (BTP30884, произведенный Novartis) и клетки инкубировали в течение 7 суток при 37°C и 5% CO₂. На 7 сутки культивирования происходящих из моноцитов DC получали свежие CD4⁺ Т-лимфоциты в увеличенной концентрации из PBMC, происходящих из лейкоцитарной пленки, полученной от другого донора (т.е. аллогенные). Фракцию CD4⁺ Т-клеток выделяли посредством отрицательной селекции с использованием набора для увеличения концентрации CD4⁺ Т-клеток Easysep от StemCell в соответствии с инструкциями изготовителя. Затем DC и аллогенные CD4⁺ Т-клетки в увеличенной концентрации высевали в 96-луночные планшеты с U-образным дном в соотношении 1:10 (10⁴ DC и 10⁵ CD4 Т-клеток/лунока) в присутствии указанных антител и в трех экземплярах. Исследованные антитела включали контрольный huIgG4 против лизоцима курицы (ACE14834). Затем сокультуры инкубировали в течение 5 суток при 37°C и 5% CO₂. На 5 сутки 100 мкл супернатанта собирали и хранили при -20°C для последующего анализа цитокинов. Индексы стимуляции (SI) для пролиферации и высвобождения IFN γ в каждом эксперименте и для каждой исследованной концентрации антитела вычисляли путем деления средней величины каждого данных, измеренных для исследуемых антител, на среднюю величину, измеренную для контрольного IgG4-антитела человека против лизоцима курицы ACE14834. IFN γ в супернатантах сокультур определяли с помощью стандартного ELISA с использованием коммерчески доступных наборов для ELISA.

Иллюстративные антитела против PD-L1 демонстрировали выраженный эффект на уровне IFN γ , подающиеся обнаружению в супернатантах, собранных на 5 сутки сокультивирования. Как показано на фиг. 21, обработка антителом приводило к дозозависимому увеличению высвобождению IFN γ , в среднем в ~4-7 раза превышающему уровни, наблюдаемые для изотипического контрольного антитела в дозах в диапазоне от 0,04 и 20 мкг/мл.

Пример 8: анализ стимуляции Т-клеток суперантигеном.

PBMC выделяли из лейкоцитарных пленок посредством стандартных методик с использованием градиента Ficoll и ресуспендировали в количестве 2×10⁶ клеток/мл в среде для культивирования Т-клеток. 200000 клеток/лунока добавляли в 96-луночный круглодонный планшет. Затем добавляли SEB (стафилококковый энтеротоксин В) в конечной концентрации 1 нг/мл. Исследуемые антитела или изотипический контрольный IgG4 человека добавляли в конечной концентрации 25 мкг/мл и планшет инкубировали при 37°C, 5% CO₂, в течение 4 суток. Супернатанты собирали для измерения цитокина IL-2 посредством MSD в соответствии с протоколом изготовителя. Данные представлены для 5 доноров-людей.

Как показано на фиг. 22, иллюстративные антитела против PD-L1 усиливали индуцируемую SEB секрецию IL-2 Т-клетками по сравнению с изотипическим контрольным Ab у всех доноров, со средней кратностью стимуляции 4,4±2,0 (n=5). В качестве положительного контроля в этом анализе использовали антитела против PD-1, и они продемонстрировали сходный эффект с антителами против PD-L1.

Пример 9: перекрестно-видовое связывание антител против PD-L1 при оценке с использованием Biacore.

Специфическое антитело против Fab человека иммобилизовывали на чипе CM5 (GE, каталожный номер: 28-9583-25). Иммобилизацию проводили при 25°C с использованием скорости потока 10 мкл/мин. IgG разбавляли до 2,5 мкг/мл и улавливали в течение 30 с при скорости поток 10 мкл/мин. Исследуемое антитело улавливали на проточной ячейке FC2, FC3 и FC4. PD-L1 (крысы, человека, мыши или яванского макака) пропускали следующим образом: начальная концентрация PD-L1 представляет собой 100 нМ, 2-кратные разведения: 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56 и 0 нМ. Кинетика/аффинность прохождения Biacore Wizards: время ассоциации 120 с, время диссоциации 600 с (Подвижный буфер HBS-EP+BSA 0,25 мг/мл, регенерирующий буфер: 10 mM глицин HCl, pH 2,1). Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Biacore T-100 Evaluation software версии 2 с аппроксимацией 1:1. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8
Аффинность связывания иллюстративных антител против PD-L1 с PD-L1, измеренная с использованием Biacore

Вид	BAF058-hum13	BAF058-hum11	BAF058-hum04
PD-L1 человека	0,137±0,035 нМ	0,931±0,477 нМ	2,14±0,289 нМ
PD-L1 макака	0,431±0,289 нМ	0,735±0,126 нМ	0,369±0,175 нМ
PD-L1 мыши	0,040±0,007 нМ	0,075±0,031 нМ	77,4±18,5 нМ
PD-L1 крысы	0,431±0,451 нМ	1,36±2,02 нМ	6,14±8,12 нМ

Включение в качестве ссылки.

Все публикации, патенты и номера доступа, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, как если бы было конкретно или индивидуально указано, что каждая индивидуальная публикация или патент включены в качестве ссылок.

Эквиваленты.

Хотя были рассмотрены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, представ-

ленное выше описание является иллюстративным, но не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными специалистам в данной области при изучении этого описания и формулы изобретения, представленной ниже. Полный объем изобретения должен определяться пунктами формулы определения, их полным объемом эквивалентов и описанием, а также такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула антитела, способная связываться с белком лиганда программируемой смерти-1 (PD-L1) человека, содержащая:

- (a) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14;
- (b) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11;
- (c) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 195, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14; или
- (d) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 195, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11.

2. Молекула антитела по п.1, которая содержит

VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 или 78,

VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 или 86, или

обе эти области.

3. Молекула антитела по п.1, которая содержит:

- (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22;
- (b) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26;
- (c) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86;
- (d) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34;
- (e) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66;
- (f) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42;
- (g) VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74;

- [illegible]

цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84; или

(v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44.

5. Молекула антитела по п.1, где VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 и VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66.

6. Молекула антитела по п.1, где VH содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78 и VL содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82.

7. Молекула антитела по п.1, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96 и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68.

8. Молекула антитела по п.1, где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80 и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или стабилизатор.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела по п.5 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или стабилизатор.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела по п.6 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или стабилизатор.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела по п.7 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или стабилизатор.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу антитела по п.8 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или стабилизатор.

14. Молекула антитела по п.1, которая представляет собой Fab, F(ab')₂, Fv или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

15. Молекула антитела по п.1, которая содержит константную область тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 и/или константную область легкой цепи каппа или лямбда.

16. Молекула антитела по п.15, которая содержит константную область легкой цепи каппа и:

а) константную область тяжелой цепи IgG4 человека, содержащую SEQ ID NO: 188 или 190, или константную область тяжелой цепи IgG4 человека, содержащую пролин в положении, соответствующем аминокислоте 108 в SEQ ID NO: 188;

б) константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую SEQ ID NO: 192, или константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую аланин в положении, соответствующем аминокислоте 180 в SEQ ID NO: 191;

с) константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую SEQ ID NO: 193, или константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую аланин в положении, соответствующем аминокислоте 148 и 212 в SEQ ID NO: 191; или

д) константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую SEQ ID NO: 194, или константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую аланин в положении, соответствующем аминокислоте 117 и 118 в SEQ ID NO: 191.

17. Молекула антитела по п.1, которая обладает одним или несколькими из следующих свойств:

(а) способна связываться с PD-L1 человека с константой диссоциации (K_D), значение которой ниже приблизительно 0,2 нМ;

(b) связывается с внеклеточным доменом PD-L1;

(с) способна уменьшать связывание PD-1 с PD-L1 или

(d) способна усиливать антиген-специфичный Т-клеточный ответ.

18. Молекула антитела по п.1, где указанная молекула антитела представляет собой молекулу гуманизированного антитела или моноспецифическую молекулу антитела.

19. Биспецифическая молекула антитела с первой специфичностью связывания в отношении PD-L1, способная связываться с белком лиганда программируемой смерти-1 (PD-L1) человека, и со второй специфичностью связывания в отношении TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-1 или PD-L2, где первая специфичность связывания содержит:

(а) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4,

VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и

VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12,

VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и

VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14;

(b) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1,

VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и

VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11;

(с) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 195,
VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и
VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14; или

(d) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 195,
VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и
VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11.

20. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая первую нуклеотидную последовательность, которая кодирует вариабельную область тяжелой цепи (VH), и вторую нуклеотидную последовательность, которая кодирует вариабельную область легкой цепи (VL), молекулы антитела, способной связываться с лигандом программируемой смерти человека-1 (PD-L1), где молекула антитела содержит:

(a) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4,
VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и
VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14;

(b) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1,
VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и
VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11;

(с) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 195,
VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и
VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14; или

(d) VH, содержащую

VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 195,
VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и
VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и

VL, содержащую

VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 9,
VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10 и
VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11.

21. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.20.

22. Выделенная клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п.20.

23. Способ получения молекулы антитела или ее антиген-связывающего фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина п.22 в условиях, подходящих для экспрессии гена, где указанная клетка-хозяин содержит указанную первую нуклеотидную последовательность, которая кодирует VH, и указанную вторую нуклеотидную последовательность, которая кодирует VL.

24. Молекула нуклеиновой кислоты по п.20,
где первая нуклеотидная последовательность кодирует VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, или содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 95; и/или
где вторая нуклеотидная последовательность кодирует VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66, или содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 98.
25. Молекула нуклеиновой кислоты по п.20,
где первая нуклеотидная последовательность кодирует VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, или содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 100; и/или
где вторая нуклеотидная последовательность кодирует VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82, или содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 102.
26. Молекула нуклеиновой кислоты по п.20,
где первая нуклеотидная последовательность кодирует тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80, или содержит нуклеотидную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 101; и/или
где вторая нуклеотидная последовательность кодирует легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, или содержит нуклеотидную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 103.
27. Молекула нуклеиновой кислоты по п.20,
где первая нуклеотидная последовательность кодирует тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96, или содержит нуклеотидную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 97; и/или
где вторая нуклеотидная последовательность кодирует легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68, или содержит нуклеотидную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 99.
28. Способ обнаружения PD-L1 в биологическом образце или у индивида, включающий:
- (i) приведение в контакт образца с молекулой антитела по любому из пп.1-20 или введение индивиду антител по любому из пп.1-20 в условиях, которые обеспечивают взаимодействие молекулы антитела и полипептида, и
 - (ii) обнаружение образования комплекса между молекулой антитела и полипептидом в образце или у индивидуума.
29. Применение молекулы антитела по любому из пп.1-19 для производства лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли, экспрессирующей PD-L1.
30. Применение по п.29, где злокачественная опухоль выбрана из солидной опухоли, рака легкого, рака кожи, рака почки, рака печени, рака предстательной железы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака мозга, рака матки, рака носоглотки, рака головы и шеи, рака яичников, рака эндометрия, эндокринного рака, рака мочевого пузыря, уротелиального рака или гематологического злокачественного новообразования, или метастазов такого рака.
31. Применение по п.29 или 30, где:
- (a) рак легкого выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого или мелкоклеточного рака легкого; или
 - (b) рак кожи представляет собой меланому или карциному из клеток Меркеля; или
 - (c) рак почки выбран из почечно-клеточной карциномы (RCC), метастатической почечно-клеточной карциномы или светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (CCRCC); или
 - (d) гематологическое новообразование выбрано из лимфомы, миеломы или лейкоза; или
 - (e) рак мозга представляет собой глиобластому; или
 - (f) рак молочной железы представляет собой тройной негативный рак молочной железы; или
 - (g) рак печени представляет собой гепатоцеллюлярную карциному; или
 - (h) рак представляет собой рак с высокой MSI (высокой микросателлитной нестабильностью).
32. Применение по п.31, где меланома выбрана из прогрессирующей меланомы, неоперабельной меланомы, метастатической меланомы, меланомы с мутацией BRAF, меланомы с мутацией NRAS, кожной меланомы или внутриглазной меланомы.
33. Применение по п.32, где NSCLC содержит мутацию KRAS.
34. Применение по любому из пп.29-33, где молекула антитела используется в комбинации со вторым терапевтическим агентом или процедурой,
где второй терапевтический агент выбран из одного или нескольких из: онколитического лекарственного средства, цитотоксического средства, цитокина, активатора костимулирующей молекулы, ингибитора ингибиторной молекулы или вакцины;
и где терапевтическая процедура выбрана из одного или нескольких из: химиотерапии, таргетной терапии опухолей, иммунотерапии, хирургической процедуры, лучевой терапии или клеточной иммунотерапии.
35. Применение по любому из пп.29-33, где молекулу антитела вводят в комбинации с:

(а) агонистом костимулирующей молекулы, выбранным из одного или нескольких из: GITR, OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83; или

(b) ингибитором молекулы точки иммунного контроля, выбранным из одного или нескольких из: PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 или TGFR.

36. Применение по любому из пп.29-34, где молекула антитела используется в комбинации с одним или несколькими из следующих вторых дополнительных средств:

ингибитора PD-1; ингибитора LAG-3; ингибитора TIM-3; агониста GITR; интерлейкина; ингибитора MEK; ингибитора FGFR; ингибитора индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO) для лечения рака легких; ингибитора CTLA-4 для лечения рака легких или меланомы; противораковой вакцины;

одного или нескольких из следующих средств для лечения рака почек: ингибитора тирозинкиназы VEGF, ингибитора РНК-интерференции, агента нацеливания или ингибитора медиатора, расположенного ниже по ходу сигнального пути VEGF;

одного, двух или всех из: оксалиплатина, лейковорина или 5-FU, для лечения меланомы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гематологического рака или почечно-клеточной карциномы.

37. Применение по любому из пп.29-36, где молекула антитела используется в комбинации с одной или несколькими следующими терапевтическими процедурами: химиотерапией для лечения рака легких или иммунотерапией для лечения рака почек.

38. Применение по п.36, где:

(а) ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, AMP-224 или AMP 514;

(b) ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела против LAG-3;

(с) ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела против TIM-3; или

(d) агонист GITR представляет собой молекулу антитела против GITR или слитый белок GITR;

(е) интерлейкин представляет собой IL-15;

(f) ингибитор MEK выбран из ARRY-142886, G02442104 (GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (AZD-6244 или селуметиниб), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (метанон или [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-(25)-2-пиперидинил-1-азетидинил]-), G-38963, G02443714 (AS703206) или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата;

(g) ингибитор FGFR;

(h) ингибитора IDO представляет собой INCB24360;

(i) ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4 или растворимый лиганд CTLA-4, или

где молекулу антитела дополнительно используют в комбинации с ингибитором BRAF;

(j) противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе дендритных клеток почечной карциномы (DC-RCC);

(k) средство для нацеливания представляет собой ингибитор VEGF;

(l) ингибитор тирозинкиназы VEGF выбран из сунитиниба, сорафениба, акситиниба или пазопаниба; и

(m) ингибитор медиатора, расположенного ниже по ходу сигнального пути VEGF, представляет собой ингибитор мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих.

39. Применение по п.37, где химиотерапия представляет собой терапию дублетами препаратов платины и иммунотерапия включает интерлейкин-2 или интерферон-γ.

40. Применение по п.38, где:

(а) ингибитор PD-1 используется для лечения рака щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого, тройного негативного рака молочной железы, рака эндометрия, рака шейки матки или лимфомы;

(b) ингибитор LAG-3 используется для лечения NSCLC, меланомы, RCC или гематологического злокачественного новообразования;

(с) средство для нацеливания представляет собой анти-VEGF антитело;

(d) ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб;

(е) ингибитор тирозинкиназы VEGF выбран из сунитиниба, сорафениба, акситиниба или пазопаниба; и

(f) ингибитор медиатора, расположенного ниже по ходу сигнального пути VEGF, представляет собой темсиролимус.

41. Применение по любому из пп.29-40, где индивидум имеет или диагностирован как имеющий одно или более из следующих:

(а) рак, экспрессирующий PD-L1;

- (b) рак с положительным ответом на один, два или все из PD-L1, CD8, IFN- γ ;
- (c) рак, который является тройным положительным на PD-L1, CD8 и IFN- γ ; или
- (d) рак с положительным ответом на проницаемость опухоли для лимфоцитов (TIL).

42. Применение по любому из пп.29-41, где молекулу антитела вводят в дозе от около 1 до 30 мг/кг, например в дозе от около 1 до 5 мг/кг, где молекулу антитела вводят от одного раза в неделю до одного раза в 2, 3 или 4 недели.

43. Применение комбинации молекулы антитела против PD-L1 по любому из пп.1-19 и одного или более лекарственных средств для производства лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли, экспрессирующей PD-L1, у индивидуума, где одно или несколько лекарственных средств выбраны из следующих категорий (i)-(iii):

(i) средства, которое усиливает презентацию опухолевого антигена, выбранного из одного или нескольких из: агониста STING, агониста TLR, антагониста A2AR, онколитического вируса, модулятора TIM-3, ингибитора рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR), ингибитора c-Met, ингибитора TGFb, ингибитора IDO/TDO, вакцины или би- или триспецифического связывающего клетки средства, или их комбинации;

(ii) средства, которое усиливает ответ эффекторной клетки, выбранного из одного или нескольких из: агониста GITR, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора IAP (ингибитор апоптотического белка), ингибитора EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибитора мишени рапамицина (mTOR), IL-15 или его варианта, ингибитора CTLA-4, биспецифической молекулы антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном, агониста CD40, агониста OX40 или агониста CD27, или их комбинации; или

(iii) средства, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли, выбранного из одного или нескольких из: агониста GITR, ингибитора молекулы иммунной точки контроля, выбранной из одного или нескольких из PD-1, LAG-3, TIM-3 или CTLA-4, ингибитора CSF-1/1R, ингибитора IL-17, ингибитора IL-1 β , ингибитора CXCR2, ингибитора PI3K γ или PI3K δ , ингибитора BAFF-R, ингибитора MALT-1/BTK, ингибитора JAK, ингибитора CRTH2, ингибитора VEGFR, IL-15 или его варианта, ингибитора CTLA-4, ингибитора IDO/TDO, антагониста A2AR, ингибитора TGFb или ингибитора PFKFB3, или их комбинации.

44. Способ стимуляции иммунного ответа у индивидуума, включающий введение индивидууму молекулы антитела по любому из пп.1-19 в количестве, эффективном для стимуляции иммунного ответа, дополнительно включающий введение индивидууму второго лекарственного средства или проведение дополнительной терапевтической процедуры.

45. Способ лечения злокачественной опухоли, экспрессирующей PD-L1, у индивидуума, включающий введение индивидууму комбинации молекулы антитела против PD-L1 по любому из пп.1-19 и одного или более лекарственных средств, выбранных из следующих категорий (i)-(iii):

(i) средства, которое усиливает презентацию опухолевого антигена, выбранного из одного или нескольких из: агониста STING, агониста TLR, антагониста A2AR, онколитического вируса, модулятора TIM-3, ингибитора рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR), ингибитора c-Met, ингибитора TGFb, ингибитора IDO/TDO, вакцины или биспецифического или триспецифического связывающего клетки средства, или их комбинации;

(ii) средства, которое усиливает ответ эффекторной клетки, выбранного из одного или нескольких из: агониста GITR, ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора IAP (ингибитор апоптотического белка), ингибитора EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), ингибитора мишени рапамицина (mTOR), IL-15 или его варианта, ингибитора CTLA-4, биспецифической молекулы антитела, которая связывается с CD3 и опухолевым антигеном, агониста CD40, агониста OX40 или агониста CD27, или их комбинации; или

(iii) средства, которое уменьшает иммуносупрессию опухоли, выбранного из одного или нескольких из: агониста GITR, ингибитора молекулы иммунной точки контроля, выбранной из одного или нескольких из PD-1, LAG-3, TIM-3 или CTLA-4, ингибитора CSF-1/1R, ингибитора IL-17, ингибитора IL-1 β , ингибитора CXCR2, ингибитора PI3K γ или PI3K δ , ингибитора BAFF-R, ингибитора MALT-1/BTK, ингибитора JAK, ингибитора CRTH2, ингибитора VEGFR, IL-15 или его варианта, ингибитора CTLA-4, ингибитора IDO/TDO, антагониста A2AR, ингибитора TGFb или ингибитора PFKFB3, или их комбинации.

46. Способ лечения злокачественной опухоли, экспрессирующей PD-L1, у индивидуума, включающий введение индивидууму молекулы антитела по любому из пп.1-19, в количестве, эффективном для лечения злокачественной опухоли, дополнительно включающий введение индивидууму второго терапевтического средства или проведения дополнительной терапевтической процедуры.

47. Способ лечения инфекционного заболевания у индивидуума, включающий введение индивидууму молекулы антитела по любому из пп.1-19 в количестве, эффективном для лечения инфекционного заболевания, также включающий введение индивидууму второго терапевтического средства или проведения терапевтической процедуры.

48. Способ по любому из пп.44, 46 или 47, где терапевтическая процедура выбрана из одного или нескольких: химиотерапии, таргетной противораковой терапии, иммунотерапии, хирургической процедуры, лучевой терапии или клеточной иммунотерапии.

49. Применение по любому из пп.29-34 в сочетании с ингибитором АКТ для получения лекарственного средства для лечения рака у индивида.

50. Применение по п.49, где ингибитором АКТ является RX-0201 или МК-2206.

Тяжелая цепь (IgG1 мыши)

FWH1	CDRH1	FWH2	CDRH2
QVHLQQPGAE	LVKPGASVKL SCKASGYFTF SYWMYVVKQG	PGRGLEWIGR	IDPNSGSKY
FWH3	CDRH3	FWH4	
NEKFKNKATL	TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARDY	RKGLYANDYW	GQGTSTVTSS

Легкая цепь (κ мыши)

FWL1	CDRL1	FWL2	CDRL2
DIVMTQSHKF	MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQQKP	GQSPKLLIYN	ASTRHTGVPD
FWL3	CDRL3	FWL4	
RFTGSGSGTD	FTLTISNVQS EDLADYFCQQ	YNSYPLTFGA	GSKLELK

Фиг. 1

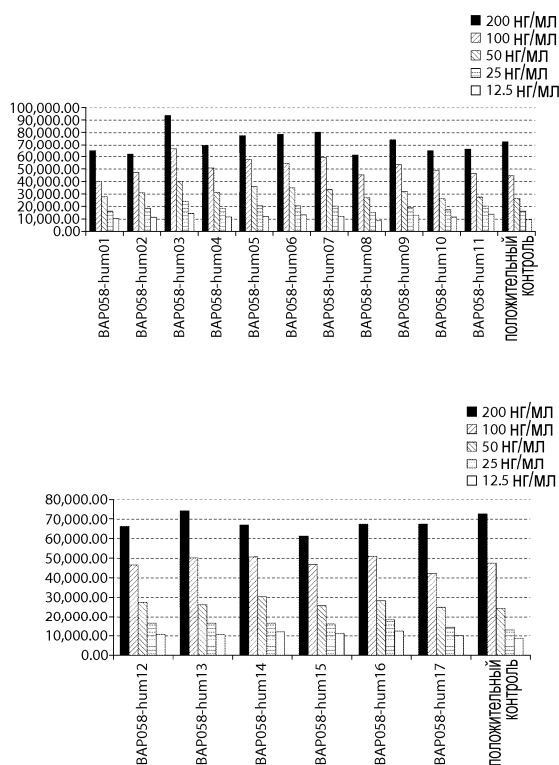
Тяжелая цепь

GL	QVQLQQPGAE	LVKPGASVKL	SCKASGYFTF	SYWMHWVKQR	PGRGLEWIGR	IDPNSGGTKY
Mu mAb	--H--	----	----	---Y---G	-----	-----S---
GL	NEKFKSKATL	TVDKPSSTAY	MQLSSLTSED	SAVYYCAR		
Mu mAb	-----N-----	-----S-----	-----	-----DY	RKGLYANDYW	GQGTSTVTSS

Легкая цепь

GL	DIVMTQSHKF	MSTSVGDRVS	ITCKASQDVG	TAVAWYQQKP	GQSPKLLIYN	ASTRHTGVPD
Mu mAb	-----	-----	-----	-----	-----	-----
GL	RFTGSGSGTD	FTLTISNVQS	EDLADYFCQQ	YNSYPLTFGA	GSKLELK	
Mu mAb	-----	-----	-----	-----N-----	-----	-----

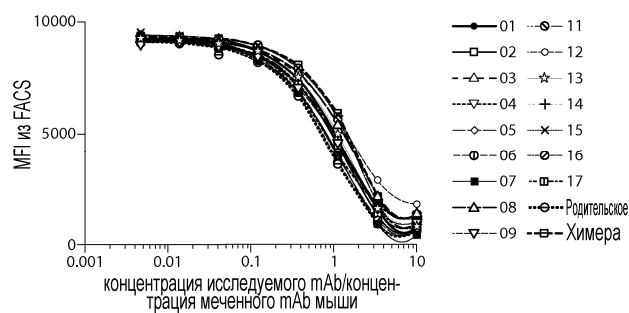
Фиг. 2



Фиг. 3

№ клона	Концентрация, мкг/мл	Последовательность					
		НС			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		9 уникальных НС			9 уникальных LC		
1	22.0	a	a	a	c	c	c
2	21.2	a	a	a	d	c	d
3	16.8	c	a	b	a	c	e
4	30.5	b	a'	c	a	c	b
5	30.3	c	c	d	a	c	b
6	31.3	b	b	b	a	c	b
7	25.2	a	c	a	e	c	f
8	1.4	b	d	d	b	a	a
9	30.6	b	b	b	c	c	c
10	0.5	d	e	b	b	a	a
11	18.6	c	a	b	b	a	a
12	21.5	b	a'	c	d	a	b
13	47.6	c	d	e	f	c	g
14	33.5	a	a	a	a	a	a
15	20.1	b	b	b	a	a	a
16	31.7	a	c	a	a	a	a
17	44.7	b	d	d	a	a	a

Фиг. 4

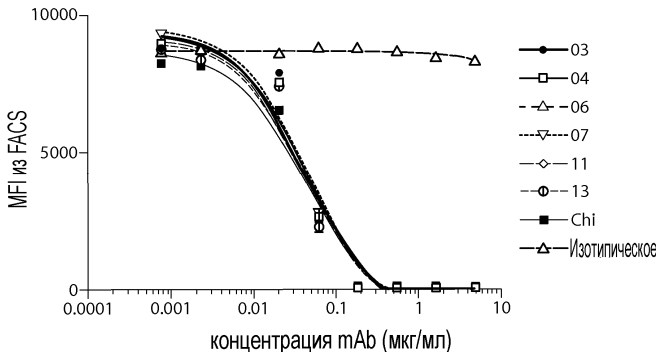


Фиг. 5

№ клона	Концентрация, мкг/мл	Последовательность						Ранг	Конкурентное связывание
		НС			LC				
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3		
		9 уникальных НС			9 уникальных LC				
1	22.0	a	a	a	c	c	c	17	2.56
2	21.2	a	a	a	d	c	d	17	2.14
3	16.8	c	a	b	a	c	e	1	1.87
4	30.5	b	a'	c	a	c	b	3	1.13
5	30.3	c	c	d	a	c	b	2	1.71
6	31.3	b	b	b	a	c	b	2	1.39
7	25.2	a	c	a	e	c	f	2	1.8
8	1.4	b	d	d	b	a	a	17	3.38
9	30.6	b	b	b	c	c	c	3	1.96
10	0.5	d	e	b	b	a	a	4	n.b.
11	18.6	c	a	b	b	a	a	4	1.3
12	21.5	b	a'	c	d	a	b	4	2.27
13	47.6	c	d	e	f	c	g	2	2.91
14	33.5	a	a	a	a	a	a	4	4.59
15	20.1	b	b	b	a	a	a	17	4.64
16	31.7	a	c	a	a	a	a	4	2.47
17	44.7	b	d	d	a	a	a	4	2.16

Фиг. 6

040861



ФИГ. 7

BAP-chi HC

10 20 30 40 50 60

BAP058-hum01-HC
 EVQLVQSGAEVLPKPGASVKLSCKASGYFTFTSYMMYWKQPGRGLWIGRIDPNSGSTKY
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMMYVWROATCGQLWWMGRIDPNSGSTKY
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMMYVWROATCGQLWWMGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYWIROPFGKLEWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYWIROPFGKLEWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYWIROPFGKLEWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYWIROPFGKLEWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTFTSYMMYVWROATCGQLWWMGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTFTSYMMYVWROATCGQLWWMGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYVWROAPCGQLWWMGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYVWROAPCGQLWWMGRIDPNSGSTKY
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMMYWIROPSRGLWIGRIDPNSGSTKY
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMMYWIROPSRGLWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYVWROAQGRGLWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYFTFTSYMMYVWROAQGRGLWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTFTSYMMYVWROAQGRGLWIGRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTFTSYMMYVWROAQGRGLWIGRIDPNSGSTKY
 QITLTKSGPTLVPPQTQLTCTCTPSGYFTFTSYMMYVWROAPCGKLEWISRIDPNSGSTKY
 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTFTSYMMYVWROAQGRGLWISRIDPNSGSTKY

70 80 90 100 110

BAP-chi HC

BAP058-hum01-HC
 NEKFKNKRITLTVDKSSSTAYMQLSSITSEDSAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISRDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISRDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISRDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISRDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISRDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISKDTSKNQVLTWMTNMDPVDATYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISKDTSKNQVLTWMTNMDPVDATYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISKDTSKNQVLTWMTNMDPVDATYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG
 NEKFKNKRITISRDSKNTAYLQMNSLRSEDVAVVYCYARDYRKGLYAMYDWCQG

Фиг. 8А

	10	20	30	40	50	60
BAP-chi HC		EVQLQOSGAEIVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYWKQCPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY				
BAP058-hum01-HC	Q...V....VK.....V.....R.AT.Q...M.....					
BAP058-hum02-HC	Q...V....VK.....V.....R.AT.Q...M.....					
BAP058-hum14-HC	Q...V....VK.....V.....R.AT.Q...M.....					
BAP058-hum06-HC	V....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum09-HC	V....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum15-HC	V....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....					
BAP058-hum03-HC	V....VK...T..I...V.....R.AT.Q...M.....					
BAP058-hum11-HC	V....VK...T..I...V.....R.AT.Q...M.....					
BAP058-hum04-HC	V....VK...E.LRI...G.....R.A..Q...M.....					
BAP058-hum12-HC	V....VK...E.LRI...G.....R.A..Q...M.....					
BAP058-hum07-HC	Q...V....VK.....V.....IR.S.S...L.....					
BAP058-hum16-HC	Q...V....VK.....V.....IR.S.S...L.....					
BAP058-hum08-HC	V....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....					
BAP058-hum17-HC	V....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....					
BAP058-hum05-HC	V....VK...T..I...V.....IR.S.S...L.....					
BAP058-hum10-HC	QIT.KE..PT...TQTLT.T.TF.....R.A..K...VS.....					
BAP058-hum13-HC	V....VK...T..I...V.....R.AR.QR.....					

	70	80	90	100	110
BAP-chi HC		NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG			
BAP058-hum01-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum02-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum14-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum06-HC	RV.I.A...T....E...R..T.....				
BAP058-hum09-HC	RV.I.A...T....E...R..T.....				
BAP058-hum15-HC	RV.I.A...T....E...R..T.....				
BAP058-hum03-HC	RV.I.A...T....E...R..T.....				
BAP058-hum11-HC	RV.I.A...T....E...R..T.....				
BAP058-hum04-HC	RV.IS..T.KNOFSLK...V.AA.T.....				
BAP058-hum12-HC	RV.IS..T.KNOFSLK...V.AA.T.....				
BAP058-hum07-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum16-HC	RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....				
BAP058-hum08-HC	RL.ISK.T.KNOVLTMTNMDPV.T.T.....				
BAP058-hum17-HC	RL.ISK.T.KNOVLTMTNMDPV.T.T.....				
BAP058-hum05-HC	RL.ISK.T.KNOVLTMTNMDPV.T.T.....				
BAP058-hum10-HC	RV.I.A...T....E...R..T.....				
BAP058-hum13-HC	RF.ISR.N.KN.LYL.MN..RA..T.....				

Фиг. 8B

	10	20	30	40	50	60
BAP-chi LC		DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSIITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPD				
BAP058-hum14-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum15-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum16-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum17-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum04-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum05-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum06-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum08-LC	DVVMTQSPSLPVTLGOPASISCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum10-LC	DVVMTQSPSLPVTLGOPASISCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum11-LC	DVVMTQSPSLPVTLGOPASISCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum01-LC	DIVMTQTPSLPVTGPGEASISCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGIPA					
BAP058-hum02-LC	DIVMTQTPSLPVTGPGEASISCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGIPA					
BAP058-hum03-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum07-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum13-LC	AIQLTQSPSSLSASVGRDVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQSPOLLIYWASTRHTGVPS					
BAP058-hum12-LC	DIQMTQSPSSLSASVGRDVTITCKASQDVGTA VAWYQOKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS					

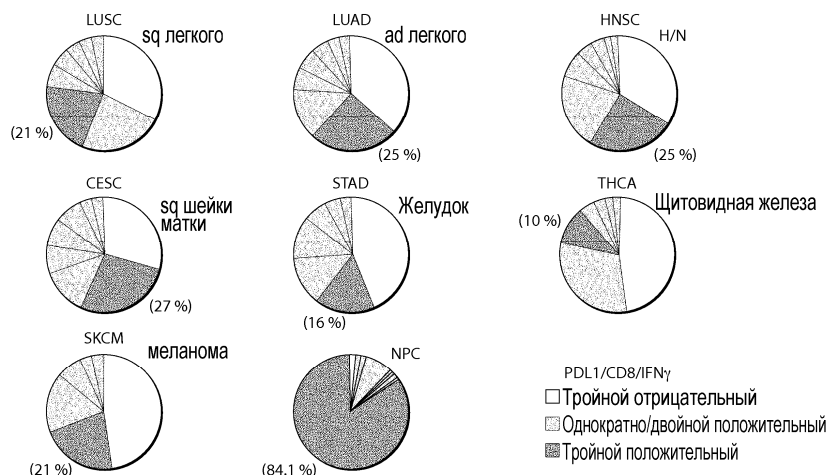
	70	80	90	100
BAP-chi LC		RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKEIK		
BAP058-hum14-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum15-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum16-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum17-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum04-LC	RFGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum05-LC	RFGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum06-LC	RFGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum08-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum10-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum11-LC	RFGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum01-LC	RFGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum09-LC	RFGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum02-LC	RFGSGSGTDFTLKISRVEADVGYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum03-LC	RFGSGSGTDFTLKISRVEADVGYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum07-LC	RFGSGSGTDFTLTINNIEEDAAYFCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum13-LC	RFGSGSGTDFTFITISLEADAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			
BAP058-hum12-LC	RFGSGSGTDFTFITISLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK			

Фиг. 9A

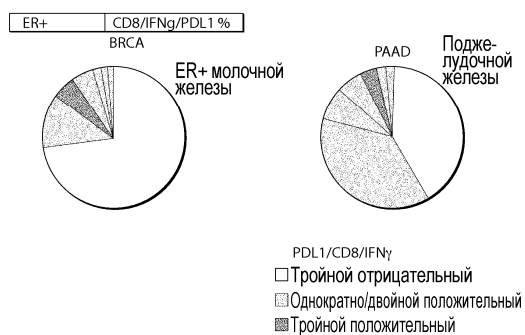
	10	20	30	40	50	60
BAP-chi LC						
BAP058-hum14-LC	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSI	TCKASQDVCTAVAWYQOKP	GOSP	KLLIYWASTRHTGV	PD	
BAP058-hum15-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			A.R.....	S	
BAP058-hum16-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			A.R.....	S	
BAP058-hum17-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			A.R.....	S	
BAP058-hum04-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			A.R.....	S	
BAP058-hum05-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			L.....Q.....	S	
BAP058-hum06-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			L.....Q.....	S	
BAP058-hum08-LC	..VV...PLSLPVTL.QPA.	S.....		A.R.....	S	
BAP058-hum10-LC	..VV...PLSLPVTL.QPA.	S.....		A.R.....	S	
BAP058-hum11-LC	..VV...PLSLPVTL.QPA.	S.....		A.R.....	S	
BAP058-hum01-LC	..V...TPLSLPVT.P.EPA.	S.....		L.....Q.....	I.A	
BAP058-hum09-LC	..V...TPLSLPVT.P.EPA.	S.....		L.....Q.....	I.A	
BAP058-hum02-LC	..Q...PSSL.A.....T.....			L.....Q.....	S	
BAP058-hum03-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK.T			L.....Q.....	S	
BAP058-hum07-LC	E.VL...PATL.L.P.E.ATLS			L.....Q.....	I.P	
BAP058-hum13-LC	A.QL...PSSL.A.....T.....			L.....Q.....	S	
BAP058-hum12-LC	..Q...PSSL.A.....T.....			A.R.....	S	

	70	80	90	100
BAP-chi LC				
BAP058-hum14-LC	RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQ	QYNSYPLTFGQGT	KVEIK	
BAP058-hum15-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.			
BAP058-hum16-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.			
BAP058-hum17-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.			
BAP058-hum04-LC	..S.....F.....SL.P..I.T.Y.			
BAP058-hum05-LC	..S.....F.....SL.P..I.T.Y.			
BAP058-hum06-LC	..S.....F.....SL.P..I.T.Y.			
BAP058-hum08-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.			
BAP058-hum10-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.			
BAP058-hum11-LC	..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.			
BAP058-hum01-LC	..S.....E.....SL...F.V.Y.			
BAP058-hum09-LC	..S.....E.....SL...F.V.Y.			
BAP058-hum02-LC	..S.....SL.P...F.T.Y.			
BAP058-hum03-LC	..S.....K..R.EA...VGV.Y.			
BAP058-hum07-LC	..S...Y.....N.IE...A.Y.			
BAP058-hum13-LC	..S.....F...SLEA.A.T.Y.			
BAP058-hum12-LC	..S.....F...SL.P..I.T.Y.			

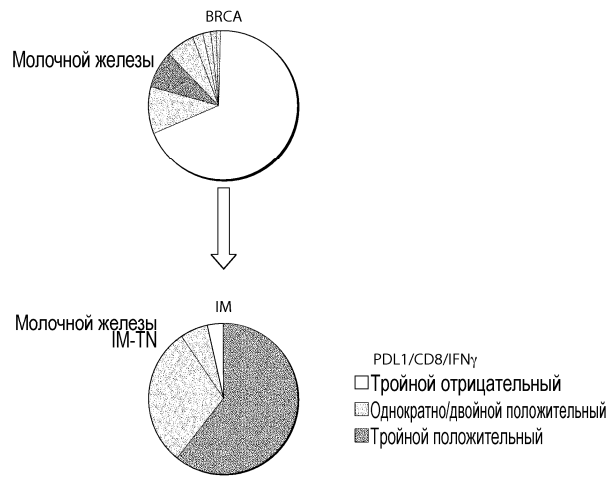
Фиг. 9В



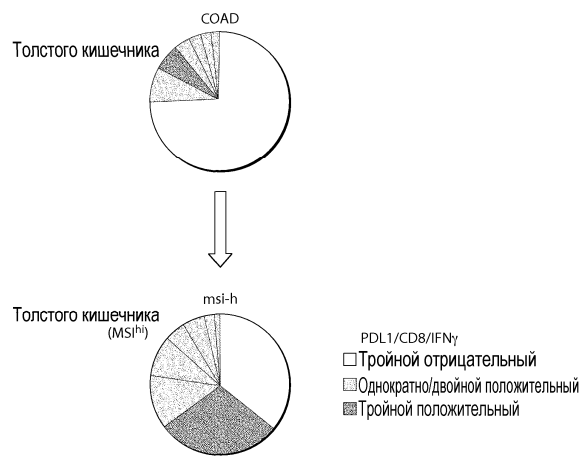
Фиг. 10



Фиг. 11

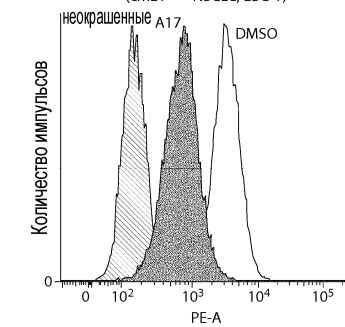


Фиг. 12



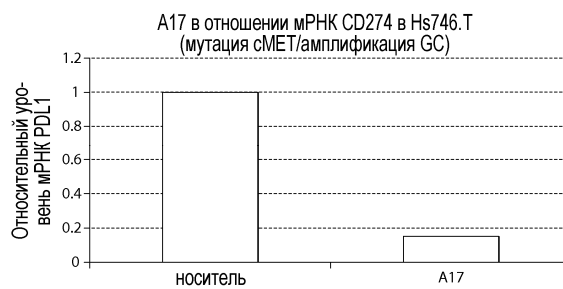
Фиг. 13

Соединение A17 подавляет экспрессию PDL1
(сMET^{amp} NSCLC, EBC-1)

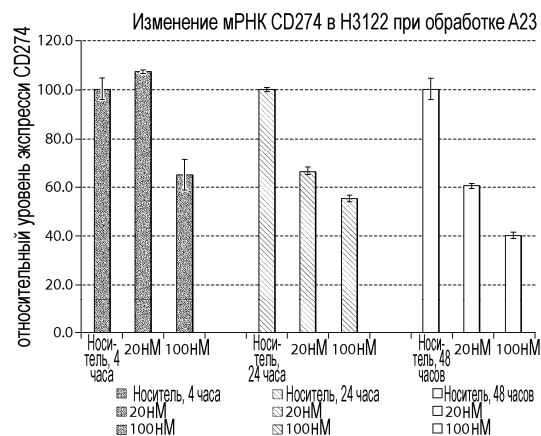


Экспрессия PDL1 при использовании проточной цитометрии

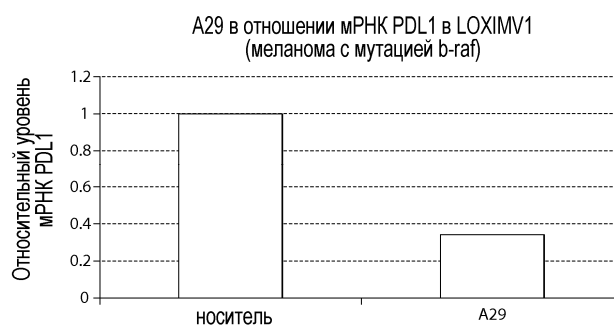
Фиг. 14



Фиг. 15



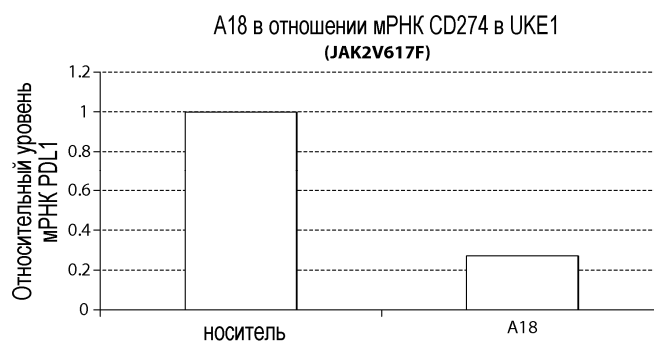
Фиг. 16



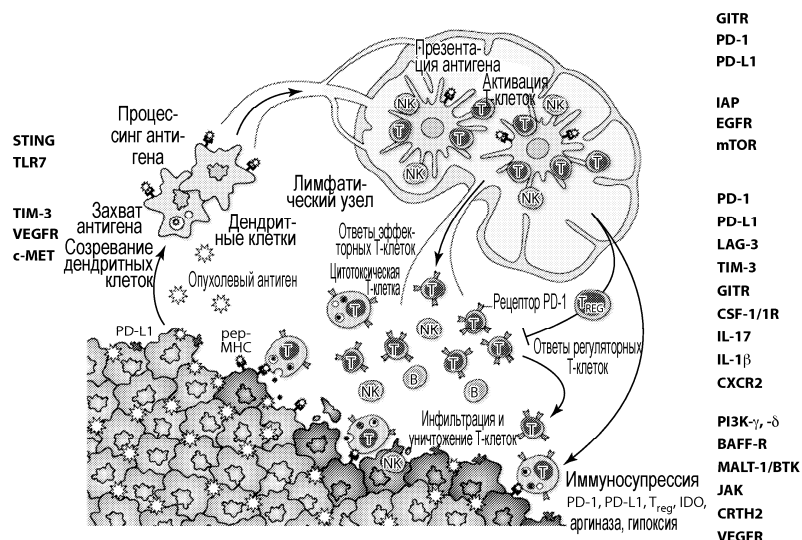
Фиг. 17



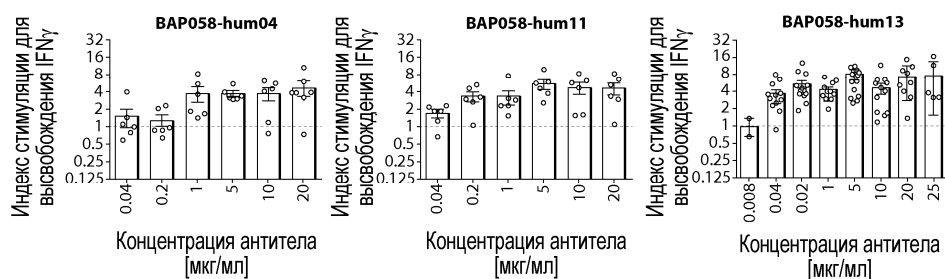
Фиг. 18



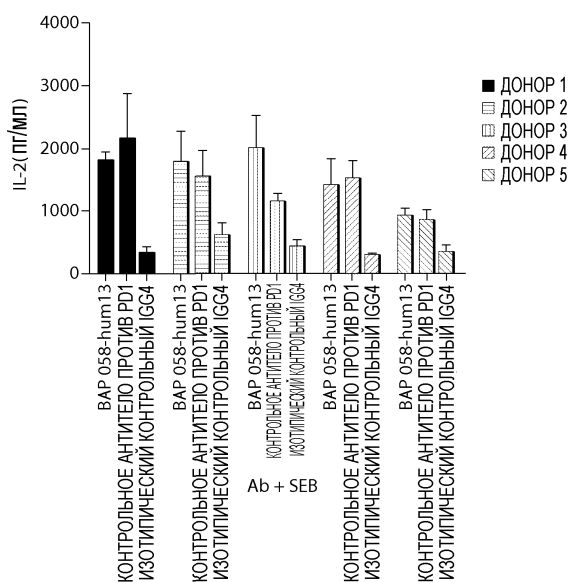
Фиг. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22