

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192488** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.08

(22) Дата подачи заявки
2020.03.11

(51) Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ TSG-6 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/817,152

(32) 2019.03.12

(33) US

(86) PCT/CA2020/050321

(87) WO 2020/181376 2020.09.17

(71) Заявитель:
**ЮНИВЕРСИТИ ХЕЛТ НЕТВОРК
(CA)**

(72) Изобретатель:
**Брокс Ричард, Мэйсон Жаклин М.,
Брэй Марк Р. (CA)**

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

(57) В изобретении предложены новые антитела против TSG-6, фармацевтические композиции, содержащие такие антитела, и терапевтические способы применения таких антител и фармацевтических композиций для лечения заболеваний, например рака или аутоиммунного заболевания.

Идентификатор клона	IC ₅₀ – ингибирование связывания HA (нМ)
2B4	>2000
2G11	>667
3E1	>667
5A5	>667
4E4	>667
1A9	32
1D12	>667
1D7	47
3C6	10
3E4	290
4F1	>667
5B4	>667
5D9	~1400

A1

202192488

202192488

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570623EA/061

АНТИТЕЛА ПРОТИВ TSG-6 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке США № 62/817152, поданной 12 марта 2019 г., содержание которой явным образом полностью включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронном виде в формате ASCII и полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 6 марта 2020 г., называется 011506-5023_ST25.txt, а ее размер составляет 71 килобайт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к молекулам, специфично связывающимся с TSG-6, например, TSG-6 человека (hTSG-6), и фармацевтическим композициям, содержащим такие TSG-6-связывающие антитела. Настоящее изобретение также включает способы применения антител согласно настоящему изобретению для обнаружения TSG-6 человека или модуляции активности TSG-6 человека при лечении различных заболеваний, включая воспалительные заболевания, фиброзирующие заболевания и рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Белок гена 6, индуцируемого фактором некроза опухолей (TSG-6), кодируемый у человека геном альфа-индуцируемого белка 6 фактора некроза опухолей (TNFAIP6), представляет собой внеклеточный (секретируемый) белок, принадлежащий к классу гиалуронансвязывающих белков, называемых гиаладгеринами. TSG-6 содержит N-концевой домен Link, связывающий гиалуронан, и C-концевой домен CUB, представляющий собой многофункциональный домен, обнаруженный во многих белках, участвующих в белок-белковых взаимодействиях. TSG-6 играет роль в модуляции иммунных реакций. В целом данный белок считается противовоспалительным медиатором, хотя его действие зависит от контекста; мыши с нарушениями гена, кодирующего TSG-6, демонстрировали более быстрое прогрессирование и повышенную степень тяжести в модели артрита, однако демонстрировали ослабленное воспаление и пониженную эозинофилию дыхательных путей в модели аллергической астмы. Очевидно, основная функция TSG-6 заключается в связывании и ковалентной модификации гиалуронана, и, таким образом, он влияет на структуру и функцию внеклеточного матрикса; TSG-6 может также связывать и модулировать активность различных хемокинов и других соединений, связанных с внеклеточным матриксом, например, хондроитинсульфата, агрекана, версикана, фибронектина и пентраксина-3.

[0005] Гиалуронан (гиалуроновая кислота или HA) представляет собой молекулу гликозаминогликана внеклеточного матрикса, состоящую из повторяющихся субъединиц

глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Считается, что он обеспечивает смазку и способствует движению между соседними тканевыми слоями; кроме того, он сильно гидратирован, что повышает гидростатическое давление во внеклеточном матриксе и обеспечивает сопротивление сжатию. HA также является сигнальной молекулой, влияющей на клеточные процессы путем связывания с рецепторами на клеточной поверхности, в том числе CD44, рецептором подвижности, ассоциированной с гиалуронатом (RHAMM, также известным как HMMR или CD168) и рецептором 1 гиалуронана эндотелия лимфатических сосудов (LYVE1). HA присутствует в большом количестве в строме многих опухолей, включая рак поджелудочной железы, некоторые виды рака молочной железы и другие виды рака, где он обеспечивает микросреду, благоприятную для опухоли, ангиогенеза и метастазирования роста, а также участвует в повышении жесткости матрикса и гидростатического давления, формируя физический барьер для проникновения иммунных клеток и терапевтических препаратов. HA также присутствует в больших количествах при многих фиброзирующих заболеваниях, где он играет аналогичную роль.

[0006] TSG-6 в основном секретируется фибробластами, гладкомышечными клетками и мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), фибробластоподобными клетками костного мозга, обладающими мощными иммуносупрессивными свойствами, которые могут проникать из сосудов в области воспаления. TSG-6 катализирует перенос белков HC (также известных как белок сыворотки, ассоциированный с гиалуронатом, или SHAP) от IaI к HA в реакции переэтерификации. Получающийся в результате комплекс HC-HA образует кабель-подобные структуры, а не более диффузные сети. Эти кабели обладают измененными свойствами, включающими адгезию лейкоцитов через CD44-рецептор HA и изменение поляризации макрофагов на альтернативно активированный фенотип «M2». Считается, что кабели HC-HA играют патогенную роль при развитии рака; HC-HA также обнаруживается в иссеченной легочной ткани пациентов с идиопатической легочной гипертензией - состоянием, часто возникающим из-за фиброза легких. TSG-6 также связывает и нековалентно сшивает HA в отсутствие модификации HC; это перекрестное сшивание HA связывает лейкоциты и поддерживает их в неактивированном состоянии.

[0007] В совокупности эти данные позволяют предположить, что разработка агентов, которые можно применять для ингибирования активности переноса HC-HA TSG-6, будет очень полезны при заболеваниях, связанных с высокой активностью фибробластов и содержанием внеклеточного матрикса, в том числе хронических воспалительных заболеваниях, фиброзирующих заболеваниях и раке.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном аспекте настоящее изобретение относится к новым антителам против TSG-6. В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную

[illegible]

[0009] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат

[illegible]

NO:93, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:94, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:95, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:96, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:97, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:98. В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:99, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:100, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:101, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:102, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:103, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:104.

[0010] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6, описанные в настоящем документе, связывают TSG-6 человека и/или мыши.

[0011] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6, описанные в настоящем документе, включают константную область с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 90% идентичной IgG человека. В некоторых вариантах реализации IgG выбран из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах реализации IgG представляет собой IgG1. В некоторых вариантах реализации IgG представляет собой IgG2b.

[0012] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции нуклеиновой кислоты, кодирующей любое из антител против TSG-6, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиция нуклеиновой кислоты содержит первую нуклеиновую кислоту, содержащую тяжелую цепь, и вторую нуклеиновую кислоту, содержащую легкую цепь.

[0013] Еще один аспект настоящего изобретения относится к композиции экспрессирующего вектора, содержащей любую из композиций нуклеиновой кислоты, кодирующих любое из антител против TSG-6, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации первая нуклеиновая кислота содержится в первом экспрессирующем векторе, а вторая нуклеиновая кислота содержится во втором экспрессирующем векторе. Согласно некоторым другим вариантам реализации первая нуклеиновая кислота и вторая нуклеиновая кислота содержатся в одном экспрессирующем векторе.

[0014] Еще один аспект настоящего изобретения относится к клетке-хозяину, содержащей любой из экспрессирующих векторов, описанных в настоящем документе. Кроме того, предложен способ получения антител против TSG-6, причем указанный способ включает культивирование клетки-хозяина в условиях, при которых экспрессируются указанные антитела, и выделение указанных антител.

[0015] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей любое из антител против TSG-6, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0016] Кроме того, описан способ модуляции иммунного ответа у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества любого из антител против TSG-6, описанных в настоящем документе, или любой из композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации указанный способ стимулирует иммунный ответ у субъекта, и указанный способ включает

введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6 или его композиции, действующей как антагонист TSG-6. В некоторых вариантах реализации указанный способ подавляет иммунный ответ у субъекта, и указанный способ включает введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6 или его композиции, действующей как агонист TSG-6.

[0017] В дополнительных вариантах реализации и в соответствии с любым из вышеперечисленных, в настоящем изобретении описан способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества антитела, причем указанное антитело служит антагонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации рак, который лечат, характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В дополнительных вариантах реализации у субъекта, которого лечат, наблюдается высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль. В дополнительных вариантах реализации указанный рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака. В дополнительных вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты представляют собой другие ингибиторы иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации ингибиторы иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4, ингибитора TIM-3 и ингибитора LAG-3.

[0018] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества антитела, причем указанное антитело служит антагонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации фиброзная ткань характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения фиброза.

[0019] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества антитела, причем указанное антитело служит антагонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию. В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации у субъекта также имеется фиброз легких. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения легочной артериальной гипертензии и/или фиброза легких. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой астму. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6

и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в легких. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет повышенную эозинофилию дыхательных путей.

[0020] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества антитела, причем указанное антитело служит агонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет низкий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания.

[0021] Настоящее изобретение относится к антителу против TSG-6, содержащему переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[0022] В некоторых вариантах реализации антитело против TSG-6 содержит vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:75, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:76, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:77, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:78, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:79, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:80;

[0023] В некоторых вариантах реализации указанное антитело связывает TSG-6 человека и/или мыши.

[0024] В некоторых вариантах реализации антитело против TSG-6 содержит константную область с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 90% идентичной IgG человека. В некоторых вариантах реализации указанный IgG человека выбран из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах реализации IgG представляет собой IgG1.

[0025] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело против TSG-6, описанное в настоящем документе.

[0026] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело против TSG-6, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиция нуклеиновой кислоты содержит первую нуклеиновую кислоту, содержащую тяжелую цепь, и вторую нуклеиновую кислоту, содержащую легкую цепь.

[0027] Еще один аспект настоящего изобретения относится к композиции экспрессирующего вектора, содержащей любую из композиций нуклеиновой кислоты, кодирующих антитело против TSG-6, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации первая нуклеиновая кислота содержится в первом экспрессирующем векторе, а вторая нуклеиновая кислота содержится во втором

экспрессирующем векторе. Согласно некоторым другим вариантам реализации первая нуклеиновая кислота и вторая нуклеиновая кислота содержатся в одном экспрессирующем векторе.

[0028] Еще один аспект настоящего изобретения относится к клетке-хозяину, содержащей любой из экспрессирующих векторов, описанных в настоящем документе. Кроме того, предложен способ получения антитела против TSG-6, причем указанный способ включает культивирование клетки-хозяина в условиях, при которых экспрессируются указанные антитела, и выделение указанных антител.

[0029] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей антитело против TSG-6, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0030] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования иммунного ответа у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, описанного в настоящем документе, или любой из композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации указанный способ стимулирует иммунный ответ у субъекта, и указанный способ включает введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6 или его композиции, действующей как антагонист TSG-6.

[0031] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, причем указанное антитело служит антагонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации рак характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака. В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты представляют собой другие ингибиторы иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации другие ингибиторы иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4, ингибитора TIM-3 и ингибитора LAG-3.

[0032] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, причем указанное антитело служит антагонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации фиброзная ткань характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами

для лечения фиброза.

[0033] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества антитела, причем указанное антитело служит антагонистом TSG-6. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации у субъекта, которого лечат, также имеется фиброз легких. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения легочной артериальной гипертензии и/или фиброза легких. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой астму. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в легких. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет повышенную эозинофилию дыхательных путей. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0034] Настоящее изобретение можно лучше понять из следующего подробного описания при ознакомлении вместе с прилагаемыми чертежами. Чертежи включают следующие фигуры:

[0035] **На фигуре 1** показано ингибирование связывания HA с TSG-6 антителами против TSG-6.

[0036] **На фигуре 2** показано ингибирование активности трансэстеразы TSG-6 HC-NA антителами против TSG-6.

[0037] **На фигуре 3** показана фармакодинамика антитела против TSG-6.

[0038] **На фигурах 4A-4C** показана противоопухолевая активность антитела против TSG-6 в опухолях, возникающих из клеток меланомы B16F0, совместно введенных посредством инъекции с CAF.

[0039] **На фигурах 5A-5E** показана противоопухолевая активность антитела против TSG-6 и его комбинированная активность с антителом против PD-1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0040] В настоящем изобретении предложены новые антитела против TSG-6. Описанные в настоящем документе антитела против TSG-6 связывают TSG-6 человека и/или мыши. В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 связывают TSG-6 человека и/или мыши с высоким сродством. В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 действуют как функциональные антагонисты TSG-6, и при связывании с TSG-6 они блокируют взаимодействие TSG-6 с HA и блокируют активность

трансэстеразы HC-NA. В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 действуют как функциональные агонисты TSG-6, и при связывании с TSG-6 они усиливают взаимодействие TSG-6 с НА и способствуют активности трансэстеразы HC-NA. В настоящем изобретении также предложены способы применения таких антител для модуляции иммунного ответа у субъекта и, например, для лечения рака, фиброза или аутоиммунного или воспалительного нарушения, включая, без ограничений, астму.

[0041] Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже приведены определения ряда терминов и выражений.

[0042] В настоящем документе каждый из следующих терминов имеет значение, связанное с ним в этом разделе.

[0043] Артикли («а» и «an» в исходном тексте на английском языке) используются в настоящем документе для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта статьи. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0044] В настоящем документе слово «приблизительно» в отношении измеряемого значения, например, количества, временной продолжительности и т.п., подразумевает включение отклонений $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$ и еще более предпочтительно $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для выполнения описанных способов.

[0045] Под термином «абляция» в настоящем документе подразумевается снижение или устранение активности. Так, например, «абляция связывания Fc γ R» означает, что аминокислотный вариант области Fc обладает менее чем 50% от начального связывания по сравнению с областью Fc, не содержащей указанного специфического варианта, с предпочтительной потерей менее чем 70-80-90-95-98% активности, и, как правило, активностью ниже уровня обнаружимого связывания в анализе Biacore.

[0046] Под термином «АЗКЦ» (англ. «ADCC»), или «антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» в настоящем документе подразумевается клеточно-опосредованная реакция, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc γ R, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис этой клетки-мишени. АЗКЦ коррелирует со связыванием с Fc γ RIIIa; усиление связывания с Fc γ RIIIa приводит к увеличению активности АЗКЦ. Как обсуждается в настоящем документе, многие варианты реализации данного изобретения приводят к полной абляции активности АЗКЦ.

[0047] Под термином «АЗКФ» (англ. «ADCP»), или «антителозависимый клеточно-опосредованный фагоцитоз» в настоящем документе подразумевается клеточно-опосредованная реакция, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc γ R, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают фагоцитоз этой клетки-мишени.

[0048] Под термином «антигенсвязывающий домен» или «АСД» (англ. «ABD») в настоящем документе подразумевается набор из шести определяющих

комплементарность областей (англ. «Complementary Determining Regions», «CDR»), которые, когда они присутствуют в составе полипептидной последовательности, специфично связывают антиген-мишень, как обсуждается в настоящем документе. Таким образом, «антигенсвязывающий домен» связывает антиген-мишень, как описано в настоящем документе. Как известно в данной области техники, эти CDR обычно присутствуют в виде первого набора CDR варибельной области тяжелой цепи (vhCDR или VHCDR, или CDR-HC) и второго набора CDR варибельной области легкой цепи (vlCDR или VLCDR, или CDR-LC), каждый из которых содержит три CDR: vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3 для тяжелой цепи и vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3 для легкой цепи. CDR присутствуют в варибельных доменах тяжелой цепи и варибельных доменах легкой цепи, соответственно, и вместе образуют область Fv. Таким образом, в некоторых случаях, шесть CDR антигенсвязывающего домена образуются варибельной тяжелой и варибельной легкой цепью. В формате «Fab» набор из 6 CDR образован двумя разными полипептидными последовательностями: варибельным доменом тяжелой цепи (vh или VH; содержащим vhCDR1, vhCDR2 и vhCDR3) и варибельным доменом легкой цепи (vl или VL; содержащим vlCDR1, vlCDR2 и vlCDR3), при этом С-конец домена vh присоединен к N-концу домена CH1 тяжелой цепи, а С-конец домена vl присоединен к N-концу константного домена легкой цепи (образуя таким образом легкую цепь). В формате оцFv домены VH и VL ковалентно присоединены, обычно посредством использования линкера, как описано в настоящем документе, к единой полипептидной последовательности, которая может представлять собой либо (начиная с N-конца) vh-линкер-vl, либо vl-линкер-vh, причем первый из этих вариантов обычно предпочтителен (включая необязательные доменные линкеры на каждой стороне, в зависимости от используемого формата. Как понимается в данной области техники, CDR разделены каркасными областями в каждом из варибельных доменов тяжелой и легкой цепей: для варибельной области легкой цепи это FR1-vlCDR1-FR2-vlCDR2-FR3-vlCDR3-FR4, а для варибельной области тяжелой цепи это FR1-vhCDR1-FR2-vhCDR2-FR3-vhCDR3-FR4, при этом каркасные области имеют высокую идентичность с последовательностями зародышевой линии человека. Антигенсвязывающие домены согласно настоящему изобретению включают Fab, Fv и оцFv.

[0049] Под «линкером» в настоящем документе подразумевается линкер, используемый в оцFv и/или других структурах антител. В общем случае существует ряд подходящих для использования линкеров оцFv, включая традиционные пептидные связи, полученные с помощью рекомбинантных методик. Линкерный пептид может преимущественно содержать следующие аминокислотные остатки: Gly, Ser, Ala или Thr. Линкерный пептид должен иметь длину, которая является достаточной для связывания двух молекул таким образом, чтобы они принимали правильную конформацию относительно друг друга, с целью сохранения необходимой активности. В одном варианте реализации данного изобретения линкер состоит из около 1-50 аминокислот в длину, предпочтительно - из около 1-30 аминокислот в длину. В одном варианте реализации

данного изобретения можно применять линкеры от 1 до 20 аминокислот в длину, при этом в некоторых вариантах реализации данного изобретения находят применение линкеры от около 5 до около 10 аминокислот в длину. Пригодные линкеры включают глицин-сериновые полимеры, в том числе, например, (GS) n , (GSGGS) n , (GGGGS) n и (GGGS) n , где n - целое число, равное по меньшей мере единице (и, как правило, составляющее от 3 до 4), глицин-аланиновые полимеры, аланин-сериновые полимеры и другие гибкие линкеры. В качестве альтернативы, в качестве линкеров можно применять различные небелковые полимеры, в том числе полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль, полиоксикалкены или сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, но не ограничиваясь ими. Другие линкерные последовательности могут содержать любую последовательность любой длины из домена CL/CH1, однако не все остатки из домена CL/CH1; например, первые 5 -12 аминокислотных остатков из доменов CL/CH1. Линкеры можно получить из легкой цепи иммуноглобулина, например, С κ или С λ . Линкеры можно получить из тяжелых цепей иммуноглобулинов любого изотипа, в том числе, например, С γ 1, С γ 2, С γ 3, С γ 4, С α 1, С α 2, С δ , С ϵ и С μ . Линкерные последовательности также можно получить из других белков, например, Ig-подобных белков (например, TCR, FcR, KIR), последовательностей, происходящих из шарнирных областей, и других природных последовательностей из других белков. В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой «доменный линкер», используемый для связывания друг с другом двух любых доменов, как указано в настоящем документе. Несмотря на возможность использования любого подходящего линкера, во многих вариантах реализации используют глицин-сериновый полимер, в том числе, например, (GS) n , (GSGGS) n , (GGGGS) n и (GGGS) n , где n - целое число из по меньшей мере одного (и, как правило, от 3 до 4 и 5), а также любую пептидную последовательность, обеспечивающую рекомбинантное присоединение двух доменов и обладающую достаточной длиной и гибкостью для того, чтобы каждый домен сохранял свою биологическую функцию.

[0050] Термин «антитело» используется в самом широком смысле и включает, например, интактный иммуноглобулин или антигенсвязывающий фрагмент. Антигенсвязывающие фрагменты можно получать с помощью методик рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител. Таким образом, термин «антитело» включает обычные тетрамерные антитела из двух тяжелых цепей и двух легких цепей, а также антигенсвязывающие фрагменты, например, F ν , Fab и оcF ν . В некоторых случаях в настоящем изобретении предложены биспецифичные антитела, содержащие по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, как описано в настоящем документе.

[0051] Под термином «модификация» в настоящем документе подразумевается аминокислотная замена, инсерция и/или делеция в полипептидной последовательности или изменение группы, химически связанной с белком. Например, модификация может представлять собой измененную углеводную или ПЭГ-структуру, присоединенную к белку. Под термином «аминокислотная модификация» в настоящем документе

подразумевается аминокислотная замена, инсерция и/или делеция в полипептидной последовательности. Для ясности, если не указано иное, аминокислотная модификация всегда относится к аминокислоте, кодируемой ДНК, например, к 20 аминокислотам, для которых существуют кодоны в ДНК и РНК.

[0052] Под термином «аминокислотная замена» или «замена» в настоящем документе подразумевается замена аминокислоты в конкретном положении в исходной полипептидной последовательности другой аминокислотой. В частности, в некоторых вариантах реализации, замена представляет собой аминокислоту, которая не встречается в природе в конкретном положении, либо не встречается в природе в данном организме или в любом организме. Например, замена M252Y относится к вариантному полипептиду, в данном случае к варианту Fc, в котором метионин в положении 252 заменен тирозином. Для ясности, белок, сконструированный путем изменения нуклеотидной кодирующей последовательности, но без изменения исходной аминокислоты (например, замена кодона CGG (кодирующего аргинин) на CGA (также кодирующий аргинин) с целью повышения уровней экспрессии в организме хозяина), не является «аминокислотной заменой»; т.е., несмотря на создание нового гена, кодирующего тот же белок, при условии, что данный белок содержит ту же аминокислоту в конкретном положении, что и изначально, это не является аминокислотной заменой.

[0053] Под термином «вариантный белок», или «вариант белка», или «вариант» в настоящем документе подразумевается белок, отличающийся от исходного белка за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации. Вариант белка может относиться к самому белку, композиции, содержащей белок, или к аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Предпочтительно вариант белка содержит по меньшей мере одну аминокислотную модификацию по сравнению с исходным белком, например, от приблизительно одной до приблизительно семидесяти аминокислотных модификаций, и предпочтительно от приблизительно одной до приблизительно пяти аминокислотных модификаций по сравнению с исходным белком. Как описано ниже, в некоторых вариантах реализации исходный полипептид, например, исходный полипептид Fc, представляет собой последовательность дикого типа человека, например, Fc-область из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Последовательность варианта белка в настоящем документе предпочтительно обладает по меньшей мере приблизительно 80% идентичностью по отношению к последовательности исходного белка и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью, более предпочтительно - по меньшей мере приблизительно 95%-98%-99% идентичностью. Вариантный белок может относиться к самому вариантному белку, композициям, содержащим вариант белка, или последовательности ДНК, которая его кодирует.

[0054] Соответственно, под термином «вариант антитела» или «вариантное антитело» в настоящем документе подразумевается антитело, отличающееся от исходного антитела за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации, под термином «вариант IgG» или «вариантный IgG» в настоящем документе подразумевается антитело,

отличающееся от исходного IgG (опять же, во многих случаях, от последовательности IgG человека) за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации, а под термином «вариант иммуноглобулина» или «вариантный иммуноглобулин» в настоящем документе подразумевается последовательность иммуноглобулина, отличающаяся от последовательности исходного иммуноглобулина за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации. Под термином «Fc-вариант» или «вариант Fc» в настоящем документе подразумевается белок, содержащий аминокислотную модификацию в Fc-домене. Варианты Fc согласно настоящему изобретению заданы в соответствии с аминокислотными модификациями, которые их составляют. Таким образом, например, M252Y или 252Y представляет собой вариант Fc с замещенным тирозином в положении 252 относительно исходного полипептида Fc, при этом нумерация соответствует индексу ЕС. Аналогичным образом, M252Y/S254T/T256E определяет вариант Fc с заменами M252Y, S254T и T256E относительно исходного полипептида Fc. Идентификатор аминокислоты дикого типа может не указываться, и в таком случае вышеупомянутый вариант обозначается как 252Y/254T/256E. Следует отметить, что порядок, в котором представлены замены, является произвольным, т.е., например, 252Y/254T/256E представляет собой тот же вариант Fc, что и 254T/252Y/256E, и т. д. Для всех положений, обсуждаемых в настоящем изобретении, которые относятся к антителам, нумерация аминокислотных положений, если не указано иное, соответствует нумерации Kabat для нумерации вариабельной области и индексу ЕС для константных областей, включая Fc-область. Индекс ЕС (англ. «EU»), или ЕС-индекс, в схеме нумерации Kabat или ЕС относится к системе ЕС для нумерации антител (Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Модификация может представлять собой добавление, делецию или замену. Замены могут включать встречающиеся в природе аминокислоты и, в некоторых случаях, синтетические аминокислоты.

[0055] В настоящем документе под термином «белок» подразумеваются по меньшей мере две ковалентно связанные аминокислоты, при этом указанный термин включает белки, полипептиды, олигопептиды и пептиды. Пептидильная группа может содержать природные аминокислоты и пептидные связи.

[0056] Под термином «Fab» или «область Fab» в настоящем документе подразумевается полипептид, содержащий домены иммуноглобулина VH, CH1, VL и CL. Fab может относиться к данной области, представленной отдельно, или к данной области в контексте полноразмерного антитела, фрагмента антитела или гибридного белка, содержащего Fab.

Под термином «Fv» или «фрагмент Fv», или «область Fv» в настоящем документе подразумевается полипептид, содержащий домены VL и VH одного антигенсвязывающего домена (АСД). Как понятно для специалистов в данной области техники, указанные структуры обычно состоят из двух цепей или могут быть объединены (обычно с помощью линкера, как обсуждается в настоящем документе) с образованием оcFv.

[0057] Под термином «аминокислота» и «идентификатор аминокислоты» в настоящем документе подразумевается одна из 20 встречающихся в природе аминокислот, которые кодируются ДНК и РНК.

[0058] Под термином «эффекторная функция» в настоящем документе подразумевается биохимическое явление, которое возникает в результате взаимодействия Fc-области антитела с рецептором или лигандом Fc. Эффекторные функции включают АЗКЦ, АЗКФ и КЗЦ, но не ограничиваются ими.

[0059] Под термином «исходный полипептид» в настоящем документе подразумевается начальный полипептид, который впоследствии модифицируют для получения варианта. Исходный полипептид может представлять собой встречающийся в природе полипептид или вариант, или сконструированный вариант встречающегося в природе полипептида. Исходный полипептид может относиться к самому полипептиду, композициям, которые содержат исходный полипептид, или к аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Соответственно, под термином «исходный иммуноглобулин» в настоящем документе подразумевается немодифицированный полипептид иммуноглобулина, который модифицируют для получения варианта, а под термином «исходное антитело» в настоящем документе подразумевается немодифицированное антитело, которое модифицируют для получения варианта антитела. Следует отметить, что термин «исходное антитело» включает известные коммерческие, рекомбинантно продуцируемые антитела, как указано ниже.

[0060] Под термином «константная область тяжелой цепи» в настоящем документе подразумевается фрагмент антитела CH1-шарнир-CH2-CH3, обычно из IgG1, IgG2 или IgG4 человека.

[0061] Под термином «антиген-мишень» в настоящем документе подразумевается молекула, специфично связываемая вариабельной областью данного антитела. В данном случае антиген-мишень представляет собой белок BTLA.

[0062] Под термином «клетка-мишень» в настоящем документе подразумевается клетка, экспрессирующая антиген-мишень.

[0063] Под термином «вариабельная область» в настоящем документе подразумевается область иммуноглобулина, содержащая один или более доменов Ig, по существу кодируемых любым из генов V.каппа., V.лямбда. и/или VH, которые составляют генетические локусы каппа, лямбда и тяжелой цепи иммуноглобулина, соответственно.

[0064] Под термином «дикого типа» или «ДТ» в настоящем документе подразумевается аминокислотная последовательность или нуклеотидная последовательность, встречающаяся в природе, включая аллельные вариации. Белок ДТ имеет аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, которая не была намеренно модифицирована.

[0065] Под термином «положение» в настоящем документе подразумевается местоположение в последовательности белка. Положения могут быть пронумерованы последовательно или в соответствии с установленным форматом, например, индексом ЕС

для нумерации антител.

[0066] Под термином «остаток» в настоящем документе подразумевается положение в белке и ассоциированный с ним идентификатор аминокислоты. Например, аспарагин 297 (также называемый Asn297 или N297) представляет собой остаток в положении 297 в IgG1-антителе человека.

[0067] Антитела согласно настоящему изобретению обычно являются рекомбинантными. Термин «рекомбинантный» означает, что антитела получены с помощью методик рекомбинантных НК в экзогенных клетках-хозяевах.

[0068] «Процент (%) идентичности аминокислотной последовательности» по отношению к последовательности белка определяют как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, идентичных аминокислотным остаткам в конкретной (исходной) последовательности после выравнивания последовательностей и, при необходимости, введения пробелов для достижения максимального процента идентичности последовательности и без учета консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание в целях определения процента идентичности аминокислотной последовательности может достигаться различными способами, которые известны специалисту в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, например, программного обеспечения BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, в том числе любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Одна из конкретных программ представляет собой программу ALIGN-2, описанную в параграфах с [0279] по [0280] публикации США № 20160244525, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Другое приблизительное выравнивание нуклеотидных последовательностей обеспечивает алгоритм локальной гомологии Смита-Уотермана (Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics*, 2:482-489 (1981)). Этот алгоритм можно применять к аминокислотным последовательностям с использованием оценочной матрицы, разработанной Дейхоффом (Dayhoff, *Atlas of Protein Sequences and Structure*, MO Dayhoff ed., 5 suppl. 3:353-358, National Biomedical Research Foundation, Washington, D.C., USA), и нормированной Грибсковым (Gribskov, *Nucl. Acids Res.* 14(6):6745-6763 (1986)).

[0069] Пример реализации этого алгоритма для определения процента идентичности последовательности предоставлен Genetics Computer Group (Мэдисон, штат Висконсин, США) в служебном приложении «BestFit». Параметры по умолчанию для этого способа описаны в Руководстве для программного пакета анализа последовательностей Wisconsin PackageTM, версия 8 (1995) (доступно в Genetics Computer Group, Мэдисон, штат Висконсин, США). Другой способ определения процента идентичности в контексте настоящего изобретения заключается в использовании пакета программ MPSRCH, защищенного авторскими правами Эдинбургского университета,

разработанного Джоном Ф. Коллинзом (John F. Collins) и Шейном С. Стурроком (Shane S. Sturrok) и распространяемого IntelliGenetics, Inc. (Маунтин-Вью, штат Калифорния, США). Из этого набора пакетов можно использовать алгоритм Смита-Уотермана, в котором для оценочной таблицы используются параметры по умолчанию (например, штраф за открытие пробела - 12, штраф за удлинение пробела - единица и пробел - шесть). На основе полученных данных значение «Соответствие» отражает «идентичность последовательности». В данной области техники известны и другие подходящие программы для вычисления процента идентичности или сходства между последовательностями, например, еще одна программа выравнивания представляет собой BLAST, используемую с параметрами по умолчанию. Например, BLASTN и BLASTP можно использовать со следующими параметрами по умолчанию: генетический код=стандарт; фильтр=нет; цепь=обе; отсечение=60; ожидание=10; матрица=BLOSUM62; описания=50 последовательностей; сортировка=ВЫСОКАЯ ОЦЕНКА; базы данных=неизбыточные, GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+GenBank трансляции CDS+Swiss Protein+Spupdate+PIR. Подробная информация об этих программах находится по интернет-адресу, который можно найти, поставив [http://](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) перед blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi

[0070] Степень идентичности между аминокислотной последовательностью согласно настоящему изобретению («последовательностью согласно настоящему изобретению») и исходной аминокислотной последовательностью рассчитывают как количество точных совпадений при выравнивании двух последовательностей, разделенное на длину «последовательности согласно настоящему изобретению» или длину исходной последовательности, в зависимости от того, какая из них является самой короткой. Полученный результат выражают в виде процента идентичности.

[0071] В некоторых вариантах реализации две или более аминокислотных последовательностей идентичны по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах реализации две или более аминокислотных последовательностей идентичны по меньшей мере на 95%, 97%, 98%, 99% или даже на 100%.

[0072] «Специфичное связывание» или «специфично связывается с» или является «специфичным для» конкретного антигена или эпитопа означает связывание, которое измеримо отличается от неспецифичного взаимодействия. Специфичное связывание можно измерить, например, путем определения связывающей способности молекулы по сравнению со связывающей способностью контрольной молекулы, которая обычно представляет собой молекулу сходной структуры, но при этом не обладает связывающей способностью. Например, специфичное связывание можно определить на основе конкуренции с контрольной молекулой, аналогичной мишени.

[0073] В настоящем документе термин «IC₅₀» или «полумаксимальная ингибирующая концентрация» предназначен для обозначения концентрации ингибитора, при которой ответ (или связывание) снижается вдвое. Значения IC₅₀ для антител можно определить с использованием способов, хорошо известных в данной области техники. В

некоторых вариантах реализации способ определения IC50 антитела основан на использовании 4-параметрической логистической модели.

[0074] «Заболевание» включает состояние здоровья животного, в том числе человека, при котором указанное животное не может поддерживать гомеостаз и при котором, если заболевание не смягчается, здоровье животного продолжает ухудшаться.

[0075] В отличие от этого, «нарушение» у животного, в том числе человека, включает состояние здоровья, при котором животное способно поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья указанного животного менее благоприятно, чем оно было бы в отсутствие нарушения. Без лечения нарушение не обязательно вызывает дальнейшее ухудшение состояния здоровья животного. В некоторых случаях «нарушение» можно использовать как синоним «заболевания».

[0076] Термины «лечение», «осуществление лечения», «лечить» и т. п. относятся к получению желательного фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предупреждения заболевания или его симптома или уменьшения вероятности заболевания или его симптома и/или терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения от заболевания и/или нежелательного эффекта, связанного с заболеванием. Термин «лечение», используемый в настоящем документе, охватывает любое лечение заболевания у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (a) предупреждение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к развитию заболевания, но у которого оно еще не диагностировано; (b) подавление заболевания, т. е. остановку его развития или прогрессирования; и (c) облегчение заболевания, т.е. вызов регресса заболевания и/или облегчение одного или более симптомов заболевания. Кроме того, подразумевается, что «лечение» включает доставку агента для обеспечения фармакологического эффекта даже при отсутствии заболевания или состояния. Например, «лечение» включает доставку композиции, которая может вызывать иммунный ответ или обеспечивать иммунитет в отсутствие патологического состояния, например, в случае вакцины.

[0077] В настоящем документе термин «млекопитающее» относится к любому млекопитающему, включая млекопитающих отряда Rodentia, например, мышей и хомяков, и млекопитающих отряда Logomorpha, например, кроликов, но не ограничиваясь ими. В некоторых вариантах реализации млекопитающие относятся к отряду Carnivora, включая кошачьих (кошек) и псовых (собак). В некоторых вариантах реализации млекопитающие относятся к отряду Artiodactyla, включая крупный рогатый скот (коров) и свиней (свиней), или к отряду Perissodactyla, включая представителей семейства лошадиных (лошадей). Наиболее предпочтительно млекопитающие относятся к отряду приматов, широконосим обезьянам или высшим приматам (обезьянам) или инфраотряду антропоидов (человек и человекообразные обезьяны). В некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой яванского макака.

[0078] Термин «регресс», а также происходящие от него слова, используемые в настоящем документе, не обязательно подразумевает 100% или полный регресс. Скорее, существуют различные степени регресса, которые обычный специалист в данной области техники определит как характеризующиеся потенциальным благоприятным или терапевтическим эффектом. В этом отношении описанные способы могут обеспечить любую величину любого уровня регресса рака у млекопитающего. Кроме того, регресс, обеспечиваемый с помощью способа согласно настоящему изобретению, может включать регресс одного или более состояний или симптомов заболевания, например, рака. Кроме того, для целей настоящего описания «регресс» может включать задержку возникновения заболевания, симптома и/или состояния. В отношении прогрессирующих заболеваний и расстройств «регресс» может включать замедление прогрессирования заболевания или нарушения, замедление прогрессирования симптома заболевания или нарушения и/или замедление прогрессирования состояния.

[0079] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» композиции включает такое количество композиции, которое является достаточным для обеспечения благоприятного эффекта для субъекта, которому вводят композицию. «Эффективное количество» носителя для доставки включает количество, которое является достаточным для эффективного связывания или доставки композиции.

[0080] Под «индивидом» или «хозяином», или «субъектом», или «пациентом» подразумевается любое млекопитающее-субъект, которому необходим диагноз, лечение или терапия, в частности, человек. Другие субъекты могут включать яванского макака, крупный рогатый скот, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей и т.д.

[0081] Термин «в комбинации с», используемый в настоящем документе, относится к вариантам применения, в которых, например, первое терапевтическое средство вводят в течение всего курса введения второго терапевтического средства; в которых первое терапевтическое средство вводят в течение периода времени, который перекрывается с введением второго терапевтического средства, например, когда введение первого терапевтического средства начинают до начала введения второго терапевтического средства и введение первого терапевтического средства заканчивают до завершения введения второго терапевтического средства; в которых введение второго терапевтического средства начинают до начала введения первого терапевтического средства и введение второго терапевтического средства заканчивают до завершения введения первого терапевтического средства; в которых введение первого терапевтического средства начинают до начала введения второго терапевтического средства и введение первого терапевтического средства заканчивают до завершения введения второго терапевтического средства. Таким образом, термин «в комбинации»

также может относиться к схеме, включающей введение двух или более терапевтических средств. Термин «в комбинации с», используемый в настоящем документе, также относится к введению двух или более терапевтических средств, которые можно вводить в одном и том же или разных составах, одним и тем же или разными путями и в одном и том же или другом типе лекарственной формы.

[0082] «Кодирование» включает свойство, присущее специфическим последовательностям нуклеотидов в полинуклеотиде, например, гене, кДНК или мРНК, выполнять функцию матриц для синтеза других полимеров и макромолекул в биологических процессах, характеризующихся определенной последовательностью нуклеотидов (т.е., рРНК, тРНК и мРНК) либо определенной последовательностью аминокислот, и обусловленные этим биологические свойства. Таким образом, ген кодирует белок, если, например, транскрипция и трансляция мРНК, соответствующей этому гену, продуцирует белок в клетке или другой биологической системе. Как кодирующая цепь, нуклеотидная последовательность которой идентична последовательности мРНК и обычно представлена в перечнях последовательностей, так и не кодирующая цепь, используемая в качестве матрицы для транскрипции гена или кДНК, может называться кодирующей белок или другой продукт этого гена или кДНК.

[0083] Термин «нуклеиновая кислота» включает молекулы РНК или ДНК, содержащие более одного нуклеотида в любой форме, включая одноцепочечную НК, двуцепочечную НК, олигонуклеотид или полинуклеотид. Термин «нуклеотидная последовательность» включает порядок нуклеотидов в олигонуклеотиде или полинуклеотиде в одноцепочечной форме нуклеиновой кислоты.

[0084] Под «нуклеотидным конструктором» подразумевается нуклеотидная последовательность, сконструированная таким образом, чтобы содержать одну или более функциональных единиц, которые не встречаются вместе в природе. Примеры включают кольцевые, линейные, двуцепочечные, внехромосомные молекулы ДНК (плазмиды), космиды (плазмиды, содержащие последовательности COS из фага лямбда), вирусные геномы, включая ненативные нуклеотидные последовательности, и т.п.

[0085] Термин «функционально связанный» в настоящем документе включает полинуклеотид, функционально взаимосвязанный со вторым полинуклеотидом, например, фрагмент одноцепочечной или двуцепочечной нуклеиновой кислоты, содержащий два полинуклеотида, расположенных внутри фрагмента нуклеиновой кислоты так, что по меньшей мере один из двух полинуклеотидов способен оказывать физиологический эффект, которым он характеризуется, по отношению к другому полинуклеотиду. В качестве примера, промотор, функционально связанный с кодирующей областью гена, способен стимулировать транскрипцию кодирующей области. Порядок, определенный при указании функциональной связи, не важен. Например, выражения: «промотор функционально связан с нуклеотидной последовательностью» и «нуклеотидная последовательность функционально связана с промотором» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и считаются эквивалентными. В некоторых случаях, когда

нуклеиновая кислота, кодирующая нужный белок, дополнительно содержит промоторную/регуляторную последовательность, указанная промоторная/регуляторная последовательность располагается на 5'-конце последовательности, кодирующей нужный белок, так, что она управляет экспрессией нужного белка в клетке.

[0086] Термины «олигонуклеотид», «полинуклеотид» и «молекула нуклеиновой кислоты», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к полимерным формам нуклеотидов любой длины, будь то рибонуклеотиды или дезоксирибонуклеотиды. Таким образом, этот термин включает одно-, дву- или многоцепочечную ДНК или РНК, геномную ДНК, кДНК, гибриды ДНК-РНК или полимер, содержащий пуриновые и пиримидиновые основания или другие природные, химически или биохимически модифицированные, неприродные или дериватизированные нуклеотидные основания, но не ограничивается ими. Остов полинуклеотида может содержать углеводы и фосфатные группы (которые, как правило, встречаются в РНК или ДНК) или модифицированные или замещенные углеводные или фосфатные группы.

[0087] Термин «рекомбинантный» в применении к полинуклеотиду означает, что полинуклеотид является продуктом различных комбинаций этапов клонирования, рестрикции или лигирования, а также других процедур, приводящих к получению конструктора, отличающегося от полинуклеотида, встречающегося в природе. Эти термины, соответственно, включают копии исходного полинуклеотидного конструктора, полученные в результате репликации, и потомство исходного вирусного конструктора.

[0088] В настоящем документе термин «промотор» включает последовательность ДНК, функционально связанную с транскрибируемой нуклеотидной последовательностью, например, нуклеотидной последовательностью, кодирующей желательную молекулу. Промотор обычно располагается перед транскрибируемой нуклеотидной последовательностью и содержит сайт специфичного связывания РНК-полимеразы и других факторов транскрипции.

[0089] «Вектор» способен переносить генные последовательности в клетки-мишени. Как правило, «векторный конструктор», «экспрессирующий вектор» и «вектор для переноса гена» означают любой нуклеотидный конструктор, способный управлять экспрессией интересующего гена и переносить генные последовательности в клетки-мишени, что может достигаться посредством встраивания всего вектора или его фрагмента в геном, или временного или наследуемого сохранения вектора как внехромосомного элемента. Таким образом, данный термин включает клонирующие и экспрессирующие носители, а также встраиваемые векторы.

[0090] В настоящем документе термин «регуляторный элемент» включает нуклеотидную последовательность, контролирующую некоторые аспекты экспрессии нуклеотидных последовательностей. Примеры регуляторных элементов, например, включают энхансер, сайт внутренней посадки рибосом (IRES), интрон, сайт начала репликации, сигнал полиаденилирования (pA), промотор, энхансер, последовательность терминации транскрипции и расположенный выше регуляторный домен, которые вносят

вклад в репликацию, транскрипцию и/или посттранскрипционный процессинг нуклеотидной последовательности. В некоторых случаях регуляторные элементы могут также включать цис-регуляторные элементы ДНК, а также мобильные элементы (ТЕ). Специалисты в данной области техники способны выбрать и использовать эти и другие регуляторные элементы в экспрессирующем конструкте с помощью обычных экспериментов. Экспрессирующие конструкты можно создавать с использованием генетического рекомбинантного подхода или синтетически с использованием хорошо известной методологии.

[0091] «Управляющий элемент» или «управляющая последовательность» представляет собой нуклеотидную последовательность, участвующую во взаимодействии молекул, вносящих вклад в функциональную регуляцию полинуклеотида, включая репликацию, дупликацию, транскрипцию, сплайсинг, трансляцию или деградацию полинуклеотида. Регуляция может влиять на частоту, скорость или специфичность процесса и может быть по своей природе усиливающей или ингибирующей. Управляющие элементы, известные в данной области, включают, например, последовательности регуляции транскрипции, например, промоторы и энхансеры. Промотор - это область ДНК, способная в определенных условиях связывать РНК-полимеразу и инициировать транскрипцию кодирующей области, обычно расположенной ниже (в 3'-направлении) от промотора.

[0092] Утверждение, что аминокислотный остаток «фосфорилирован», в настоящем документе означает, что фосфатная группа связана с боковой цепью аминокислотного остатка сложноэфирной связью. Типичные аминокислотные остатки, которые могут быть фосфорилированы, включают серин (Ser), треонин (Thr) и тирозин (Tyr).

[0093] В настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

[0094] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, например, физиологическому раствору с фосфатным буфером, воде, эмульсиям (например, эмульсии масло/вода или вода/масло) и различным типам увлажняющих агентов. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и адъювантов см., например, в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15 изд., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[0095] По всему тексту описания, где композиции описываются как включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описываются как включающие или содержащие определенные этапы, предусмотрено, что, помимо этого, существуют композиции согласно настоящему изобретению, которые состоят по существу или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и

способы в соответствии с настоящим изобретением, которые состоят по существу или состоят из перечисленных технологических этапов.

[0096] Как правило, при указании процентного содержания в композициях подразумевают массовое процентное содержание, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то используется предыдущее определение переменной.

[0097] Различные аспекты настоящего изобретения изложены ниже в разделах; однако аспекты настоящего изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не должны ограничиваться каким-либо конкретным разделом.

I. Антитела

[0098] В настоящем изобретении предложены новые антитела против TSG-6. Такие антитела связывают TSG-6 человека и мыши. В таблице 1 перечислены пептидные последовательности переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи, которые в комбинации, указанной в таблице 1, представляют собой антитела против TSG-6. В некоторых вариантах реализации переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи представлены в формате Fab. В некоторых вариантах реализации переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи присоединены друг к другу с образованием оcFv.

Таблица 1		
Клон	Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи
2B4	MERHWIFLSLLSVIAGVHSQVRL QQSGAELAKPGASVKLSCKASGY TFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG YIPSSGYTKNKQNFKDKATLTA DKSSSTAYMQLSNLTYESAVYS CARSDGSYPYFDYWGGTTLT VSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNS MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVPSSSTWPSQTVTCNVAHPASS TKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPE VSSVFIFPPK SEQ ID NO:1 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:27) -	MDFQVQIFSLLISASVIMSRGE NVLTQSPAIMSASPGEKVTMT CSASSSVSYMHWYQQKSSTSP KLWIYDTSKLASGVPGRFSGS GSGNSYSLTISSMEAEDVATYY CFQGSGLYPLTFSGGTKLEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNFFYPRDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDYSTY SMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCE ATHKTSTSP SEQ ID NO:2 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:30) - SSVSY CDR2 (SEQ ID NO:31) - DTS

	GYTFTSYW CDR2 (SEQ ID NO:28) - IIPSSGYT CDR3 (SEQ ID NO:29) - ARSDGSYPYYFDY	CDR3 (SEQ ID NO:32) - FQGSGYPLT
2G11	MGWSWIFLFLLSGTAGVHSQVQ LQQSGPELVKPGASVKLSCKASG YTFTSYDINWVKQRPGQGLEWIG WIYPRDGSTKYNEKFKDKATWTI DTSSNRAYMEIHSLTSEDSAVYF CARGLWYYVSGMDYWGPSTV TVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQT NSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTSL SSVTVPSSWPSQTVTCNVAHPA SSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVP EVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVT CVVVDISKDDQ SEQ ID NO:3 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:33) - GYTFTSYD CDR2 (SEQ ID NO:34) - IYPRDGST CDR3 (SEQ ID NO:35) - ARGLWYYVSGMDY	MKLPVRLLVLMFWIPASSSDV VMTQTPLSLPVSLGDQASISCR SSQSLVHSNGNTYLHWY LQKP GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRF SGRGS GIDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNNFYPRDINVKWK IDGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSP SEQ ID NO:4 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:36) - QSLVHSNGNTY CDR2 (SEQ ID NO:37) - KVS CDR3 (SEQ ID NO:38) - QSTHVPPT
3E1	MERHWIFLSLLSVIAGVHSQVQL QQSGAELAKPGASVRLSCQASGY TFTSYWMHWVKQRPRQGLEWIG YIIPSSGYTKCHQKFKDKATLTAD KSSSTAYMQLSSLTYEDSAVYYC ARSTSGYPYYFDSWGQGTTLTVS SAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLITLTPKVT CVV	MDFQVQIFSLLISASVIMSRGE NVLTQSPA IMSASPGERV TMT CSATSSVSFMHWYQQKSSTSP KLWIYDTSK LASGVPGRFSGS GSGNSYSLTISSMEAEDVATYY CFQGSWYPLTFGAGTKLELKR ADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNNFYPRDINVKWKID GSERQNGVLNSWTDQDSKDST YSMSSTLT LTKDEYERHNSYT CEATHKTSTSP SEQ ID NO:6 (каппа)

	VDISKDDQ SEQ ID NO:5 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:39) - GYTFTSYW CDR2 (SEQ ID NO:40) - IIPSSGYT CDR3 (SEQ ID NO:41) - ARSTSGYPYYFDS	CDR1 (SEQ ID NO:42) - SSVSF CDR2 (SEQ ID NO:43) - DTS CDR3 (SEQ ID NO:44) - FQGSWYPLT
5A5	MERHWIFLSLLSVIAGVHSQVQL QQSGAELAKPGASVRLSCQASGY TFTTYWMHWVKQRPRQGLEWIG YIIPSSGYSKCHQKFKDKATLTAD KSSNTASMQLSSLTYEDSAVYYC ARSTSGYPYYFDYWGQGTTTLTVS SAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVV VDISKDDQ SEQ ID NO:7 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:45) - GYTFTTYW CDR2 (SEQ ID NO:46) -IIPSSGYS CDR3 (SEQ ID NO:47) - ARSTSGYPYYFD	MDFQVQIFSFL LISASVIMSRGE NVLTQSPA IMSASPGEKVTMT CSATSSVS YMHWYQQKSSTSP KLWIYDTS KLASGVPGRFSGS GSGNSYS LTISMEADVATYY CFQGSWY PLTFGAGTKLELKR ADAAPTVS IFPPSSEQLTSGGA SVVCFLNN FYPRDINVKWKID GSERQDGV LNSWTDQDSKDST YSMSSTLT LTKDEYERHNSYT CEATHKTSTSP SEQ ID NO:8 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:48) - SSVSY CDR2 (SEQ ID NO:49) - DTS CDR3 (SEQ ID NO:50) - FQGSWYPLT
4E4	MGWSYIILFLVATATGVHSQVQL QQPGAELVKPGASVKLSCKASGY TFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG MIHPNSGSTNYNEKFKNKATLTV DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY CAPRMFDDYDDYWGQGTTTLTVS SAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT	MDFQVQIFSFL LISASVIMSRG QIVLTQSPA IMSASLGERVTMT CTASSSVSS SYLHWYQQKPGS SPKLWIYST SNLASGVPVRFSG SGSGTSYS LTISRMEAEDAATY YCHHYHRSP YTFGGGTKLEIK RADAAPTVS IFPPSSEQLTSGG ASVVCFLNN FYPRDINVKWKI DGSERQNGV LNSWTDQDSKD

	VPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVV VDISKDDQ SEQ ID NO:9 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:51) - GYTFTSYW CDR2 (SEQ ID NO:52) - IHPNSGST CDR3 (SEQ ID NO:53) - APRMFDDYDDY	STYSMSSTLTTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSP SEQ ID NO:10 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:54) - SSVSSSY CDR2 (SEQ ID NO:55) - STS CDR3 (SEQ ID NO:56) - HHYHRSPYT
1A9	MGWSWIFLFLLSGTAGVLSEVQL QQSGPELVKPGASVKISCKASGY TFTDYIMNWVKQSHEKSLEWIG DINPNNGGTSYNQKFMGKATLT VDKSSRTAYMELRSLTSEDSTVY YCARWGIYDRFTYWGQGLVSV SAAKTPPSVYPLAPGSAAQTNS MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASS TKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPE VSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTC VVVDISKDDQG SEQ ID NO:11 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:57) - GYTFTDYY CDR2 (SEQ ID NO:58) - INPNNGGT CDR3 (SEQ ID NO:59) - ARWGIYDRFTY	MDMRTPAQFLGILLWFPGIK CDIKMTQSPSSMYASLGERVTI ACKASQDINSFLSWFQQKPGK SPKTLIYRANRLVDGVPSRFSG SGSGQDYSLTISSEYEDMGIY YCLQYDEFPLTFGAGTKLELK RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG ASVVCFLNNFYPRDINVKWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSP SEQ ID NO:12 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:60) - QDINSF CDR2 (SEQ ID NO:61) - RAN CDR3 (SEQ ID NO:62) - LQYDEFPLT
1D12	MGWSWIFLFLLSGTAGVHSQVQ LQQSGPELVKPGASVKLSCKTSG YTFTSYDINWVKQRPGQGLEWIG WIYPSDGSTKFNEKFKGMATLTV DTSSSTAYMELHSLTSEDSTVYFC	MKLPVRLLVLMFWIPASSSDA VMTQTPLSLPVSLGDQASISCR STQSLEDNNGNTYLNWYLQKP GQSPQLLIYRVSNRFSGLDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG

	ARGLWYYGGGVDYWGQGTSVT VSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNS MVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSS VTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASS TKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPE VSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTC VVVDISKDDQ SEQ ID NO:13 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:63) - GYTFTSYD CDR2 (SEQ ID NO:64) - IYPSDGST CDR3 (SEQ ID NO:65) - ARGLWYYGGGVDY	VYFCLQVTHVPYTFGGGKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNNFYPRDINVKWK IDGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSP SEQ ID NO:14 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:66) - QSLEDSNGNTY CDR2 (SEQ ID NO:67) - RVS CDR3 (SEQ ID NO:68) - LQVTHVPYT
1D7	MGWSWIFLFLLSGTAGVLSEVQL QQSGPELVKPGASVKISCKASGY TFTDYIMNWVKQSHGKSLEWIG DINPNNGGTTYNQKFKGKATLTV DKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYY CARWGIFDRFTYWGQGTVTVTS AAKTTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGS LSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTK VDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVV VDISKDDQ SEQ ID NO:15 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:69) - GYTFTDYY CDR2 (SEQ ID NO:70) - INPNNGGT CDR3 (SEQ ID NO:71) - ARWGIFDRFTY	MDMRTPAQFLGILLWFPGIK CDIKMTQSPSSMYASRGERVTI TCKASQDINSFLSWFQQKPGK SPKTLIYRANRLVDGVPSRFSG SGSGQDYSLTISSEYEDMGIIY YCLQYDEFPLTFGAGTKLELK RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG ASVVCFLNNFYPRDINVKWKI DGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTK SEQ ID NO:16 CDR1 (SEQ ID NO:72) - QDINSF (каппа) CDR2 (SEQ ID NO:73) - RAN CDR3 (SEQ ID NO:74) - LQYDEFPLT
3C6	MGWSWIFLLSLPGTAGVLSEVQL	MDFQVQIFSLLISASVIMSRG

	QQSGPELVKPGASVKIPCKASGY TFTDYNMDWVKQSHGESLEWIG DIYPNNGGTIYNQFKDKATLTV DKSSSTAYMELRSLTSEDNAVYY CARKTGTGFDYWGQGTTTLTVSS AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMV TLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSL SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV PSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKV DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSV FIFPPK SEQ ID NO:17 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:75) - GYTFTDYN CDR2 (SEQ ID NO:76) - IYPNNGGT CDR3 (SEQ ID NO:77) - ARKTGTGFDY	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMT CRARSSVIYMHWYQQKPGSSP KPWIYATFNLASGVPARFSGS GSGTSYSLTISRVEAEDAATYY CQQWSSNPPTFGSGTKLEIKRA DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS VVCFLNMFYPRDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSTY SMSSTLTLTKDEYERHNSYTCE ATHKTSTSP SEQ ID NO:18 (kappa) CDR1 (SEQ ID NO:78) - SVIY CDR2 (SEQ ID NO:79) - ATF CDR3 (SEQ ID NO:80) - QQWSSNPPT
3E4	MGWSYIILFLVATATGVHSQVQL QQPGAELVKPGASVKLSCKASGY TFTSQWMHWVKQRPGQGLEWIG MIHPNSGSTNNNEKFKSKATLTV DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY CTRWAMDYWGQGTSTVASSAK TTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSS GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPS STWPSQTVTCNVAHPASSTKVDK KIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF PPK SEQ ID NO:19 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:81) - GYTFTSQW CDR2 (SEQ ID NO:82) - IHPNSGST CDR3 (SEQ ID NO:83) -	MKLPVRLLVLMFWIPASSTDV VMTQTPLSLPVSLGDLASISCR SSQSLVHSNGNTYLHWYLQKP GQSPKLLIFKVSNRFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEI KRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNMFYPRDINVKWK IDGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSP SEQ ID NO:20 (kappa) CDR1 (SEQ ID NO:84) - QSLVHSNGNTY CDR2 (SEQ ID NO:85) - KVS CDR3 (SEQ ID NO:86) - SQSTHVPWT

	TRWAMDY	
4F1	MKLWLNWIFLVTLNGIQCEVKL VESGGGLVQPGGSLSLSCAASGF TFTDYYMSWVRQPPGKALEWLG FIRHKAKGYTAEYSASVKGRFTIS RDNSQSILYLQMNALRAEDSATY YCARLYYYGSPHWYFDVWGTGT TVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAA QTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVAH PASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICT VPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPK VTCVVVDISKDDQ SEQ ID NO:21 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:87) - GFTFTDYY CDR2 (SEQ ID NO:88) - IRHKAKGYTA CDR3 (SEQ ID NO:89) - ARLYYYGSPHWYFDV	MDFQVQIFSLLISASVIISRGQI VLTQSPAIMASAPGEKVTMTCS ASSSVSYMHWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPARFSGSGS GTSYSLTISSMEAEDAATYYCQ QWSSNPPTFGSGTELEIKRADA APTVSIFPPSSEQLTSGGASVVC FLNNFYPRDINVKWKIDGSER QNGVLNSWTDQDSKDSTYSM SSTLTTLTKDEYERHNSYTCEAT HKTSTSP SEQ ID NO:22 (kappa) CDR1 (SEQ ID NO:90) - SSVSY CDR2 (SEQ ID NO:91) - DTS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQWSSNPPT
5B4	MGWSCIMLFLAATATGVHSQVQ LQQPGAELVKPGASVKLSCKASD YTFTNYWMHWVKQRPGRGLEW IGRIDPSSGGAKYNEKFKSKATLT VDKPSSTAYMEFSSLTSEDSAVY YCVRSRYDYDGWFAYWGLGTL VTVSAAKTTPPSVYPLAPGCGDT TGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTW NSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMS SSVTVPSSSTWPSQTVTCVAHPAS STTVDDKKLEPSGPISTINPCPPCKE CHKCPAPNLEGGPSVFIFPPNIKD VLMISLTPKVTCVVVDVSEDDQ SEQ ID NO:23 (IgG2b)	MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDI VMTQAAPSVPVTPGESVSISCR SSKSLLSNGNTYLYWFLQRP GQSPQLLIYRMSNLASGVDPDRF SGSGSGTAFTLRISRVEAEDVG VYYCMQHLEYPFTFGGGTKLE IKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNNFYPRDINVKWK IDGSERQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTTLTKDEYERHNSY TCEATHKTSTSP SEQ ID NO:24 (kappa) CDR1 (SEQ ID NO:96) - KSLLSNGNTYLY

	CDR1 (SEQ ID NO:93) - DYTFTNYW CDR2 (SEQ ID NO:94) - IDPSSGGA CDR3 (SEQ ID NO:95) - VRSRYDYDGWFAY	CDR2 (SEQ ID NO:97) - RMS CDR3 (SEQ ID NO:98) - MQHLEYPFT
5D9	MEWIWIFLFI LSGTAGVQS QVQL QQSGAELARPGASVKLSCKASDD TFINYGINWVKQRTGQGLEWIGE TFPSNGNTFYNEKFKGKATLTAD RSSSTTYMELRSLTSEDAAVYFC ARHSNLPYFDHWGQGSTLTVSSA KTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTVNSGSL SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTV SSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVD KKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFI FPPKPKDVLITLTPKVTCTVVVDI SKDDQ SEQ ID NO:25 (IgG1) CDR1 (SEQ ID NO:99) - DDTFINYG CDR2 (SEQ ID NO:100) - TFPSNGNT CDR3 (SEQ ID NO:101) - ARHSNLPYFDH	MESQTQVLISLLFWVSGTCGDI VMTQSPSSLSVSAGEKVTMSC KSSQSLNSGNQKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYGASTRESGVP ERFTGSGSGTDFTLTISVQAE DLAVYYCQNDHSYPFTFGGGT NLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQL TSGGASVVCFLNNFYPRDINV KWKIDGSERQNGVLNSWTDQ DSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYER HNSYTCEATHKTSTSP SEQ ID NO:26 (каппа) CDR1 (SEQ ID NO:102) - QSLNSGNQKNY CDR2 (SEQ ID NO:103) - GAS CDR3 (SEQ ID NO:104) - QNDHSYPFT

[0099] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:2.

[00100] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:27, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:28, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:29, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:30, vlCDR2, содержащую

SEQ ID NO:31, и v1CDR3, содержащую SEQ ID NO:32. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00101] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:3, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:4.

[00102] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:33, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:34, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:35, v1CDR1, содержащую SEQ ID NO:36, v1CDR2, содержащую SEQ ID NO:37, и v1CDR3, содержащую SEQ ID NO:38. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00103] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:5, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:6.

[00104] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:39, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:40, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:41, v1CDR1, содержащую SEQ ID NO:42, v1CDR2, содержащую SEQ ID NO:43, и v1CDR3, содержащую SEQ ID NO:44. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00105] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, аминокислотная

последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:8.

[00106] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:45, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:46, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:47, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:48, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:49, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:50. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00107] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:9, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:10.

[00108] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:51, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:52, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:53, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:54, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:55, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:56. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00109] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:11, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:12.

[00110] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:57, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:58, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:59, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:60, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:61, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:62. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных

модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00111] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:13, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:14.

[00112] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат *vh*CDR1, содержащую SEQ ID NO:63, *vh*CDR2, содержащую SEQ ID NO:64, *vh*CDR3, содержащую SEQ ID NO:65, *vl*CDR1, содержащую SEQ ID NO:66, *vl*CDR2, содержащую SEQ ID NO:67, и *vl*CDR3, содержащую SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00113] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:15, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:16.

[00114] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат *vh*CDR1, содержащую SEQ ID NO:69, *vh*CDR2, содержащую SEQ ID NO:70, *vh*CDR3, содержащую SEQ ID NO:71, *vl*CDR1, содержащую SEQ ID NO:72, *vl*CDR2, содержащую SEQ ID NO:73, и *vl*CDR3, содержащую SEQ ID NO:74. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00115] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:17, и переменную область легкой цепи, аминокислотная

последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:18.

[00116] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:75, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:76, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:77, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:78, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:79, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:80. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00117] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:19, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:20.

[00118] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:81, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:82, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:83, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:84, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:85, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:86. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00119] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:21, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:22.

[00120] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:87, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:88, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:89, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:90, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:91, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:92. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных

модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00121] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:23, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:24.

[00122] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат *vh*CDR1, содержащую SEQ ID NO:93, *vh*CDR2, содержащую SEQ ID NO:94, *vh*CDR3, содержащую SEQ ID NO:95, *vl*CDR1, содержащую SEQ ID NO:96, *vl*CDR2, содержащую SEQ ID NO:97, и *vl*CDR3, содержащую SEQ ID NO:98. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00123] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 в настоящем изобретении включают переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:25, и переменную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 80% (например, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) идентична SEQ ID NO:26.

[00124] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6 содержат *vh*CDR1, содержащую SEQ ID NO:99, *vh*CDR2, содержащую SEQ ID NO:100, *vh*CDR3, содержащую SEQ ID NO:101, *vl*CDR1, содержащую SEQ ID NO:102, *vl*CDR2, содержащую SEQ ID NO:103, и *vl*CDR3, содержащую SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах реализации одна или более из 6 указанных CDR содержат 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций. Согласно дополнительным вариантам реализации отдельная CDR содержит 1 или 2 аминокислотные замены, и модифицированные антитела против TSG-6 сохраняют связывание с TSG-6 человека.

[00125] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает нуклеиновую кислоту, кодирующую любой из вариантов аминокислотной последовательности, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает экспрессирующий вектор, содержащий любую из нуклеиновых кислот, описанных в настоящем документе. В некоторых

вариантах реализации настоящее изобретение включает клетку-хозяин, содержащую любой из экспрессирующих векторов, описанных в настоящем документе.

[00126] В дополнение к вариантам последовательностей, описанным в настоящем документе, в переменных областях тяжелой и легкой цепей и/или CDR, можно вносить изменения в каркасную область (области) переменной области (областей) тяжелой и/или легкой цепей. В некоторых вариантах реализации варианты по каркасным областям (например, за исключением CDR) сохраняют по меньшей мере приблизительно 80, 85, 90 или 95% идентичности по отношению к последовательности зародышевой линии. Можно получать варианты, сохраняющие по меньшей мере 80, 85, 90 или 95% идентичности по отношению к любому из аллелей V-гена легкой цепи, J-гена легкой цепи, V-гена тяжелой цепи, J-гена тяжелой цепи и D-гена тяжелой цепи.

[00127] В некоторых вариантах реализации изменения вносят в каркасные области, которые сохраняют по меньшей мере 80, 85, 90 или 95% идентичности по отношению к последовательностям генов зародышевой линии, при этом 6 CDR сохраняются в неизменном виде.

[00128] В некоторых вариантах реализации изменения вносят в обе каркасные области, которые сохраняют по меньшей мере 80, 85, 90 или 95% идентичности по отношению к последовательностям генов зародышевой линии. CDR могут содержать аминокислотные модификации (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных модификаций в наборе CDR (т.е. CDR могут быть модифицированы при условии, что общее количество изменений в наборе из 6 CDR составляет менее 6 аминокислотных модификаций, при этом можно изменять любую комбинацию CDR; например, может присутствовать одно изменение в $v\text{hCDR1}$, два в $v\text{hCDR2}$, ни одного изменения в $v\text{hCDR3}$ и т. д.).

[00129] Специалист в данной области техники может сконструировать антитело против TSG-6 в соответствии с настоящим изобретением путем выбора аминокислотных последовательностей CDR и/или переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи из последовательностей, описанных в настоящем документе, и комбинирования их с аминокислотными последовательностями каркасных областей и/или константных областей тяжелой цепи и легкой цепи антитела согласно настоящему изобретению. Каркасные области и/или константная область антитела (Fc-домен), описанные в настоящем изобретении, могут происходить из антитела животного любого вида, например, человека, кролика, собаки, кошки, мыши, лошади или обезьяны.

[00130] В некоторых вариантах реализации константная область происходит от антитела человека и включает константную область тяжелой цепи, происходящую от константной области подтипов IgG, IgA, IgM, IgE и IgD или их вариантов, и константную область легкой цепи, происходящую от подтипов каппа или лямбда или их вариантов. В некоторых вариантах реализации константная область тяжелой цепи происходит от IgG человека, включая IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах реализации аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи по меньшей мере на 80%, 85%, 90% или 95% идентична константной области IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4

человека. В некоторых других вариантах реализации аминокислотная последовательность константной области по меньшей мере на 80%, 85%, 90% или 95% идентична константной области антитела другого млекопитающего, например, кролика, собаки, кошки, мыши, лошади или обезьяны. В некоторых вариантах реализации константная область антитела включает шарнир, домен CH2, домен CH3 и, необязательно, домен CH1.

[00131] В некоторых вариантах реализации антитела, описанные в настоящем документе, могут быть получены из смеси антител разных видов, например, с образованием химерного антитела и/или гуманизированного антитела. В целом, как «химерные антитела», так и «гуманизированные антитела» относятся к антителам, которые объединяют области антител более чем одного вида животных. Например, «химерные антитела» обычно содержат переменную область (области) мыши (или, в некоторых случаях, крысы) и константную область (области) человека. «Гуманизированные антитела» обычно относятся к антителам нечеловеческого происхождения, у которых каркасные области переменного домена заменены последовательностями, обнаруженными в антителах человека. Как правило, в гуманизированном антителе все антитело, кроме CDR, кодируется полинуклеотидом человеческого происхождения или является идентичным такому антителу, за исключением его CDR. CDR, некоторые или все из которых кодируются нуклеиновыми кислотами нечеловеческого происхождения, пересаживают на каркас бета-листа переменной области антитела человека с получением антитела, специфичность которого определяется пересаженными CDR. Создание таких антител описано, например, в WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-1536, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылок. Для восстановления сходства, которое теряется в исходной пересаженной конструкции, часто требуется «обратная мутация» выбранных акцепторных каркасных остатков в соответствующие донорные остатки (US 5530101; US 5585089; US 5693761; US 5693762; US 6180370; US 5859205; US 5821337; US 6054297; US 6407213, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Оптимально гуманизированное антитело также содержит по меньшей мере фрагмент константной области иммуноглобулина, как правило, области иммуноглобулина человека, и, таким образом, как правило, содержит Fc-область человека. Гуманизированные антитела также можно получать с использованием мышей с генетически модифицированной иммунной системой, как описано, например, в Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Разнообразные методики и способы гуманизации и изменения формы антител нечеловеческого происхождения хорошо известны в данной области техники (см. Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA), и ссылки, цитируемые в настоящем документе, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки). Способы гуманизации включают способы, описанные в Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988; Nature

332:323-329; Verhoeyen et al., 1988, *Science*, 239:1534-1536; Queen et al., 1989, *Proc Natl Acad Sci, USA* 86:10029-33; He et al., 1998, *J. Immunol.* 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, *Proc Natl Acad Sci, USA* 89:4285-9, Presta et al., 1997, *Cancer Res.* 57(20):4593-9; Gorman et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:4181-4185; O'Connor et al., 1998, *Protein Eng* 11:321-8, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки, но не ограничиваются ими. Гуманизация или другие способы снижения иммуногенности переменных областей антитела нечеловеческого происхождения могут включать способы изменения поверхности, описанные, например, в Roguska et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:969-973, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Другие способы гуманизации могут включать пересадку только фрагментов CDR, включая способы, описанные в Tan et al., 2002, *J. Immunol.* 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, *J. Immunol.* 169:3076-3084, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки, но не ограничиваясь ими.

[00132] В некоторых вариантах реализации антитела согласно настоящему изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, происходящую от конкретного гена тяжелой цепи иммуноглобулина зародышевой линии человека, и/или переменную область легкой цепи, происходящую от конкретного гена легкой цепи иммуноглобулина зародышевой линии человека. Такие антитела могут содержать различия аминокислотной последовательности по сравнению с последовательностями зародышевой линии человека, например, из-за встречающихся в природе соматических мутаций или преднамеренного внесения сайт-специфической мутации. Однако аминокислотная последовательность гуманизированного антитела, как правило, по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека, и содержит аминокислотные остатки, которые идентифицируют антитело как происходящее от последовательностей человека по сравнению с аминокислотными последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии животных других видов (например, последовательностями зародышевой линии мыши). В определенных случаях аминокислотная последовательность гуманизированного антитела может быть по меньшей мере на 95%, на 96%, на 97%, на 98% или на 99%, или даже по меньшей мере на 96%, на 97%, на 98% или на 99% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека. Как правило, гуманизированное антитело, происходящее от конкретной последовательности зародышевой линии человека, демонстрирует не более 10-20 отличий аминокислотной последовательности от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии человека. В некоторых случаях гуманизированное антитело может демонстрировать не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 отличий аминокислотной последовательности от аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевой линии.

[00133] В некоторых вариантах реализации антитела согласно настоящему изобретению являются гуманизированными и подвергнуты созреванию сродства, как

известно в данной области техники. Для гуманизации и созревания сродства можно применять способы на основе структуры, например, описанные в патенте США № 7657380. Для гуманизации и/или созревания сродства переменных областей антител можно применять способы на основе отбора, включая способы, описанные в Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759, все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылок, но не ограничиваясь ими.

II. Характеристики антител

[00134] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6, описанные в настоящем документе, связываются с TSG-6 человека и/или мыши. В некоторых вариантах реализации связывание антител против TSG-6 с TSG-6 человека и/или мыши измеряют путем изучения связывания с НА с помощью твердофазного ИФА, например, типичного анализа, описанного в примере 2. В таких вариантах реализации антитела, описанные в настоящем документе, демонстрируют IC₅₀, которая может находиться в диапазоне от 10 до 2000 нМ, согласно измерению с помощью таких анализов. В некоторых вариантах реализации связывание антител против TSG-6 с TSG-6 человека и/или мыши измеряют путем изучения активности трансэстеразы TSG-6 HC-НА с помощью твердофазного ИФА, например, типичного анализа, описанного в примере 2. В таких вариантах реализации антитела, описанные в настоящем документе, демонстрируют IC₅₀, которая находится в диапазоне от 4 до 3000 нМ, согласно измерению с помощью твердофазного ИФА. В дополнительных вариантах реализации IC₅₀ антител, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне приблизительно 0,1-4000, 0,1-3000, 1-2800, 2-2600, 3-2400, 4-2200, 5-2000, 6-1800, 7-1600, 8-1400 или 9-1200 нМ, согласно измерению с помощью твердофазного ИФА. В некоторых вариантах реализации IC₅₀ антител, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне 50-3500, 100-3000, 150-2500, 200-2000, 250-1500 и 300-1000 нМ, согласно измерению с помощью твердофазного ИФА.

[00135] В некоторых вариантах реализации описанные антитела против TSG-6 действуют как антагонисты TSG-6 и блокируют взаимодействие TSG-6 с НА, а также продукцию HC-НА. В результате такие антитела против TSG-6 стимулируют иммунный ответ.

[00136] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе антитела против TSG-6 снижают уровни HC-НА. В некоторых вариантах реализации снижение HC-НА измеряют с помощью твердофазного ИФА, например, типичного анализа, описанного в примере 3.

[00137] В некоторых вариантах реализации антитела против TSG-6, описанные в настоящем документе, уменьшают объем опухоли, например, при типичном анализе, описанном в примере 4.

[00138] В некоторых других вариантах реализации антитела против TSG-6,

описанные в настоящем документе, действуют как агонисты TSG-6 и подавляют функции иммунных клеток, включая провоспалительные функции Т-клеток. В результате такие антитела против TSG-6 подавляют иммунный ответ.

[00139] В других вариантах реализации антитела против TSG-6, описанные в настоящем документе, повышают уровень НС-НА. В некоторых вариантах реализации увеличение уровня НС-НА измеряют с помощью твердофазного ИФА, например, типичного анализа, описанного в примере 3.

III. Нуклеиновые кислоты согласно настоящему изобретению

[00140] Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела против TSG-6, а также экспрессирующие векторы, содержащие такие нуклеиновые кислоты, и клетки-хозяева, трансформированные такими нуклеиновыми кислотами и/или экспрессирующими векторами, также входят в рамки настоящего изобретения. Как понятно специалистам в данной области техники, белковые последовательности, описанные в настоящем документе, могут кодироваться любым количеством возможных нуклеотидных последовательностей вследствие вырожденности генетического кода.

[00141] Композиции нуклеиновых кислот, кодирующих антитела против TSG-6 и/или TSG-6-связывающие домены, также входят в рамки настоящего изобретения. Как понятно специалистам в данной области техники, в случае антигенсвязывающих доменов композиции нуклеиновых кислот обычно содержат первую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменную область тяжелой цепи, и вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую переменную область легкой цепи. В случае оcFv можно получить одну нуклеиновую кислоту, кодирующую переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, разделенные линкером, описанным в настоящем документе. В случае обычных антител композиции нуклеиновых кислот обычно содержат первую нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь, и вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую легкую цепь, которые при экспрессии в клетке спонтанно собираются в «обычный» тетрамерный формат из двух тяжелых цепей и двух легких цепей.

[00142] Как известно в данной области техники, нуклеиновые кислоты, кодирующие компоненты согласно настоящему изобретению, можно включать в экспрессирующие векторы, и, в зависимости от клеток-хозяев, применять для получения антител согласно настоящему изобретению. Эти две нуклеиновые кислоты можно включить в один экспрессирующий вектор или в два разных экспрессирующих вектора. Обычно нуклеиновые кислоты могут быть функционально связаны с любым количеством регуляторных элементов (промоторов, сайтов начала репликации, селективируемых маркеров, сайтов связывания рибосом, индукторов и т. д.) в экспрессирующем векторе. Экспрессирующие векторы могут представлять собой внехромосомные или встраиваемые векторы.

[00143] Нуклеиновые кислоты и/или экспрессирующие векторы согласно настоящему изобретению можно внедрять в клетки-хозяева любого типа, хорошо известные в данной области техники, включая клетки млекопитающих, бактерий,

дрожжей, насекомых и грибов. После трансфекции можно выделить клоны отдельных клеток для создания банка клеток с использованием способов, известных в данной области техники, например, ограниченного разбавления, твердофазного ИФА, FACS, микроскопии или Clonепix. Клоны можно культивировать в условиях, подходящих для увеличения масштаба биореактора и поддержания экспрессии антител. Антитела можно выделять и очищать с использованием способов, известных в данной области техники, включая центрифугирование, глубинную фильтрацию, лизис клеток, гомогенизацию, замораживание-размораживание, аффинную очистку, гель-фильтрацию, ионообменную хроматографию, обменную хроматографию с гидрофобным взаимодействием и хроматографию в смешанном режиме.

IV. Варианты терапевтического применения

[00144] В настоящем изобретении предложен способ модуляции иммунного ответа у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей антитело против TSG-6.

[00145] В некоторых вариантах реализации способы модуляции иммунного ответа, охватываемые настоящим изобретением, включают ингибирование активности TSG-6 у субъекта, и в дополнительных вариантах реализации такие способы включают введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, действующего как антагонист TSG-6, или введение фармацевтической композиции, содержащей антагонистическое антитело против TSG-6.

[00146] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы подавления иммунного ответа у субъекта, например, путем введения субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, действующего как агонист TSG-6, или путем введения субъекту фармацевтической композиции, содержащей такое агонистическое антитело против TSG-6.

[00147] В настоящем изобретении также предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанные способы включают введение указанному субъекту эффективного количества антитела против TSG-6 или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело против TSG-6. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению, характеризуется высоким уровнем экспрессии HC-NA и/или TSG-6 по сравнению с соответствующей незлокачественной тканью. В некоторых вариантах реализации изобретения рак, подлежащий лечению, использует путь TSG-6/NA для стимуляции прогрессирования рака. В некоторых вариантах реализации изобретения рак, подлежащий лечению, использует TSG-6 для катализа переноса белков HC от интер-альфа-ингибитора (IaI) на NA в реакции переэтерификации с образованием комплекса HC-NA. В некоторых вариантах реализации комплекс HC-NA образует кабель-подобные структуры с измененными связывающими свойствами, которые изменяют поляризацию макрофагов до фенотипа «M2» и усиливают патогенез рака. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению, невосприимчив к существующим

иммуномодулирующим антителам, мишенями которых являются другие иммунные контрольные точки, например, CTLA-4, PD-1 или PD-L1.

[00148] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль, например, рак желудка, колоректальный рак, гепатоцеллюлярную карциному, меланому или плоскоклеточную карциному пищевода. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому Ходжкина, В-клеточную неходжкинскую лимфому или Т-клеточную неходжкинскую лимфому.

[00149] В некоторых других вариантах реализации рак представляет собой рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак пищевода, лейкоз, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почек, рак яичек или рак матки. В других вариантах реализации рак представляет собой васкуляризированную опухоль, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, нейробластому, саркому (например, ангиосаркому или хондросаркому), рак гортани, рак околоушных желез, рак желчевыводящих путей, рак щитовидной железы, акральную лентигинозную меланому, актинический кератоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелолейкоз, аденокистозную карциному, аденомы, аденосаркому, аденосквамозную карциному, рак анального канала, анальный рак, аноректальный рак, астроцитарную опухоль, карциному бартолиниевой железы, карциному из базальных клеток, рак желчевыводящих путей, рак костей, рак костного мозга, рак бронхов, карциному бронхиальной железы, нейроэндокринную опухоль, холангиокарциному, хондросаркому, папиллому/карциному сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, светлоклеточную карциному, рак соединительной ткани, цистаденому, рак пищеварительной системы, рак двенадцатиперстной кишки, рак эндокринной системы, опухоль эндодермального синуса, гиперплазию эндометрия, стромальную саркому эндометрия, эндометриоидную аденокарциному, рак из эндотелиальных клеток, эпендимальный рак, рак из эпителиальных клеток, саркому Юинга, рак глаза и орбиты, рак женских половых органов, очаговую узловую гиперплазию, рак желчного пузыря, рак антрального отдела желудка, рак дна желудка, гастриному, глиобластому, глюкагоному, рак сердца, гемангиобластомы, гемангиоэндотелиому, гемангиомы, аденому печени, аденоматоз печени, рак печени и желчевыводящих путей, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Ходжкина, рак подвздошной кишки, инсулиному, интраэпителиальное новообразование, интерэпителиальное плоскоклеточное новообразование, рак внутривенного желчного протока, инвазивную плоскоклеточную карциному, рак тощей кишки, рак суставов, саркому Капоши, рак органов таза, крупноклеточную карциному, рак толстой кишки, лейомиосаркому, меланомы типа злокачественного лентиги, лимфому, рак мужских половых органов, злокачественную меланому, злокачественные мезотелиальные опухоли, медуллобластому, медуллоэпителиому, менингеальный рак, мезотелиальный рак,

метастатическую карциному, рак ротовой полости, мукоэпидермоидную карциному, множественную миелому, рак мышц, рак носового тракта, рак нервной системы, нейроэпителиальную аденокарциному, узловую меланому, неэпителиальный рак кожи, овсяноклеточную карциному, олигодендроглиальный рак, рак полости рта, остеосаркому, папиллярную серозную аденокарциному, рак полового члена, рак глотки, опухоли гипофиза, плазмцитому, псевдосаркому, легочную бластому, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак дыхательной системы, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, серозную карциному, рак носовых пазух, рак кожи, мелкоклеточную карциному, рак тонкой кишки, рак гладких мышц, рак мягких тканей, соматостатин-секретирующую опухоль, рак позвоночника, плоскоклеточную карциному, рак поперечнополосатых мышц, субмезотелиальный рак, поверхностную распространяющуюся меланому, Т-клеточный лейкоз, рак языка, недифференцированную карциному, рак мочеочника, рак уретры, рак мочевого пузыря, рак мочевыделительной системы, рак шейки матки, рак тела матки, увеальную меланому, рак влагалища, бородавчатую карциному, ВИП-ому, рак вульвы, высокодифференцированную карциному или опухоль Вильмса.

[00150] В некоторых других вариантах реализации рак, подлежащий лечению, представляет собой неходжкинскую лимфому, например, В-клеточную лимфому или Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах реализации неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому, например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, лимфому из мантийных клеток, В-клеточную лимфому из маргинальной зоны, экстранодальную В-клеточную лимфому из маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому из маргинальной зоны, В-клеточную лимфому из маргинальной зоны селезенки, лимфому Беркитта, лимфоплазмцитарную лимфому, волосатоклеточный лейкоз или первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС). В некоторых других вариантах реализации неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому, например, лимфобластную лимфому из предшественников Т-клеток, периферическую Т-клеточную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, экстранодальную лимфому из естественных киллеров/Т-клеток, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, подкожную панникулитоподобную Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому или периферическую Т-клеточную лимфому.

[00151] В настоящем изобретении также предложены способы лечения фиброза у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, действующего как антагонист TSG-6, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело против TSG-6. В некоторых вариантах реализации фиброзная ткань характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается высокий

уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации комплекс HC-NA образует кабель-подобные структуры с измененными связывающими свойствами, которые изменяют поляризацию макрофагов до фенотипа «M2» и усиливают патогенез фиброза. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения фиброза.

[00152] В некоторых вариантах реализации фиброз включает коллагеноз, интерстициальное заболевание легких, фиброзное заболевание легких человека (например, облитерирующий бронхиолит, идиопатический фиброз легких, фиброз легких известной этиологии, опухолевую строму при заболевании легких, системный склероз, влияющий на легкие, синдром Германского-Пудлака, пневмокониоз угольщиков, асбестоз, силикоз, хроническую легочную гипертензию, СПИД-ассоциированную легочную гипертензию, саркоидоз и т.п.), фиброзное заболевание сосудов, артериальный склероз, атеросклероз, варикозное расширение вен, коронарные инфаркты, церебральные инфаркты, фиброз миокарда, скелетно-мышечный фиброз, послеоперационные спайки, заболевание почек человека (например, нефритический синдром, синдром Альпорта, ВИЧ-ассоциированную нефропатию, поликистоз почек, болезнь Фабри, диабетическую нефропатию, хронический гломерулонефрит, нефрит, связанный с системной волчанкой, и т.п.), келоидное образование кожи, прогрессирующий системный склероз (ПСС), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), фиброз печени, цирроз печени, фиброз почек, фиброз легких, муковисцидоз, хроническую болезнь трансплантат против хозяина, склеродермию (местную и системную), офтальмопатию Грейвса, диабетическую ретинопатию, глаукому, болезнь Пейрони, фиброз полового члена, стеноз уретры после обследования с использованием цистоскопа, внутреннее срастание после операции, рубцевание, миелофиброз, идиопатический ретроперитонеальный фиброз, перитонеальный фиброз известной этиологии, лекарственный эрготизм, фиброз, связанный с доброкачественным или злокачественным раком, фиброз, вызванный микробной инфекцией (например, вирусной, бактериальной, паразитарной, грибковой и т.д.), болезнь Альцгеймера, фиброз, связанный с воспалительным заболеванием кишечника (включая образование стриктур при болезни Крона и микроскопическом колите), фиброз, вызванный химическим воздействием или воздействием окружающей среды (например, химиотерапией рака, пестицидами, облучением (например, лучевой терапией рака) и т.п.), и т.п., но не ограничивается ими. В некоторых вариантах реализации «фиброзная ткань» представляет собой любую ткань, пораженную, в числе прочего, фиброзом, и включающую один из этих примеров.

[00153] В настоящем изобретении также предложены способы лечения рака у субъекта, причем указанные способы включают введение указанному субъекту эффективного количества антитела против TSG-6 или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело против TSG-6. В некоторых вариантах реализации антитело против TSG-6 является антагонистом. В других вариантах реализации антитело против TSG-6 является агонистом.

[00154] В одном из аспектов способы лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта включают введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, действующего как антагонист TSG-6, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело против TSG-6. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в воспаленной ткани. Введение антитела против TSG-6, действующего как антагонист TSG-6, может стимулировать иммунный ответ для устранения воспаления, возникающего в результате аутоиммунного или воспалительного нарушения.

[00155] В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение, которое лечат антагонистическим антителом против TSG-6, представляет собой астму. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в легких. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет повышенную эозинофилию дыхательных путей. В некоторых вариантах реализации антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для лечения астмы.

[00156] В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение, которое лечат антагонистическим антителом против TSG-6, представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию. В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект, которого лечат, также страдает фиброзом легких. В некоторых вариантах реализации антитело объединяют с дополнительными терапевтическими агентами для лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии и/или фиброза легких.

[00157] В еще одном аспекте способы лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта включают введение субъекту эффективного количества антитела против TSG-6, действующего как агонист TSG-6, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело против TSG-6. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет низкий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA. В некоторых вариантах реализации субъект, которого лечат, имеет низкий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в воспаленной ткани. Введение антитела против TSG-6, действующего как агонист TSG-6, может подавлять провоспалительный иммунный ответ, включая провоспалительный ответ Т-клеток, и модулировать иммунные реакции у субъекта, страдающего аутоиммунным или воспалительным нарушением.

[00158] В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение, которое лечат агонистическим антителом против TSG-6, представляет собой ревматоидный артрит. Введение антитела против TSG-6, действующего как агонист TSG-6, может подавлять провоспалительный иммунный ответ путем ингибирования миграции патогенных клеток.

[00159] В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное

нарушение, подлежащее лечению, представляет собой астму, рассеянный склероз, болезнь Аддисона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Крона, синдром Кушинга, сахарный диабет 1 типа, болезнь трансплантат против хозяина, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, воспалительное заболевание кишечника, красную волчанку, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, системную красную волчанку, отторжение трансплантата или васкулит.

[00160] В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное нарушение, которое лечат антагонистическим или агонистическим антителом против TSG-6, представляет собой воспалительное нарушение надпочечников, мочевого пузыря, костей, костного мозга, головного мозга, молочной железы, шейки матки, желчного пузыря, ганглиев, желудочно-кишечного тракта, сердца, почек, печени, легких, мышц, яичника, поджелудочной железы, паращитовидной железы, полового члена, предстательной железы, слюнных желез, кожи, селезенки, спинного мозга, яичка, тимуса, щитовидной железы или матки.

[00161] В некоторых других вариантах реализации аутоиммунные или воспалительные нарушения, подлежащие лечению, включают острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, антисинтетазный синдром, atopическую аллергию, atopический дерматит, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную периферическую нейропатию, аутоиммунный полиэндокринный синдром, аутоиммунный прогестероновый дерматит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную крапивницу, аутоиммунный увеит, болезнь Бало/концентрический склероз Бало, болезнь Бехчета, болезнь Бергера, энцефалит Бикерштаффа, синдром Блау, буллезный пемфигоид, бронхолегочную дисплазию, рак, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, хроническую обструктивную болезнь легких, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, синдром Чарджа-Стросса, рубцовый пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, дефицит компонента 2 комплемента, контактный дерматит, краниальный артериит, синдром CREST, кожный лейкоцитокластический ангиит, болезнь Дего, болезнь Деркума, герпетический дерматит, дерматомиозит, диффузный кожный системный склероз, дискоидную красную волчанку, синдром Дресслера, лекарственную волчанку, экзему, эндометриоз, эозинофильный фасциит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильную пневмонию, приобретенный буллезный эпидермолиз, узловую эритему, эритробластоз плода, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эвана, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, фиброзирующий альвеолит (или идиопатический фиброз легких), гастрит, пемфигоид желудочно-кишечного тракта,

гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, пурпуру Геноха-Шонлейна, гестационный герпес, также известный как гестационный пемфигоид, гнойный гидраденит, синдром Хьюза-Стовина, гипогаммаглобулинемию, идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, IgA-нефропатию, миозит с включенными тельцами, интерстициальный цистит, ювенильный идиопатический артрит, также известный как ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склеротический лишай, IgA-зависимый линейный дерматоз, волчаночный гепатит, также известный как аутоиммунный гепатит, синдром Маджида, микроскопический колит, микроскопический полиангиит, синдром Миллера-Фишера, смешанное заболевание соединительной ткани, кольцевидную склеродермию, болезнь Мухи-Габерманна, также известную как острый лихеноидный и вариолиформный парапсориаз, рассеянный склероз, миастению, миозит, болезнь Меньера, нарколепсию, нейромиеелит зрительного нерва, нейромиотонию, рубцовый пемфигоид глаз, опсомиоклональный синдром, тиреоидит Орда, палиндромный ревматизм, PANDAS (детские аутоиммунные психоневрологические нарушения, ассоциированные со стрептококком), паранеопластическую дегенерацию мозжечка, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), синдром Парри-Ромберга, парспланит, синдром Парсонажа-Тернера, обыкновенную пузырчатку, перивенозный энцефаломиеелит, пернициозную анемию, синдром ROEMS, узелковый полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, прогрессирующую воспалительную нейропатию, истинную эритроцитарную аплазию, гангренозную пиодермию, энцефалит Расмуссена, феномен Рейно, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, шизофрению, синдром Шмидта, синдром Шницлера, склерит, сывороточную болезнь, синдром Шегрена, спондилоартропатию, синдром мышечной скованности, болезнь Стилла, подострый бактериальный эндокардит (SBE), синдром Сусака, синдром Свита, хорею Сиденгама, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит, тромбоцитопению, синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, язвенный колит, недифференцированную спондилоартропатию, уртикарный васкулит, витилиго, гранулематоз Вегенера, но не ограничиваются ими.

V. Комбинированная терапия

[00162] Описанные в настоящем документе антитела против TSG-6 можно применять в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака, фиброза или аутоиммунных или воспалительных расстройств.

[00163] Типичные терапевтические агенты, которые можно применять в рамках комбинированной терапии при лечении рака, включают, например, облучение, митомицин, третиноин, рибомустин, гемцитабин, винкристин, этопозид, кладрибин, митобронитол, метотрексат, доксорубицин, карбоксон, пентостатин, нитракрин,

зиностатин, цетрореликс, летрозол, ралтитрексед, даунорубицин, фадрозол, фотемустин, тималфазин, собузоксан, недаплатин, цитарабин, бикалутамид, винорелбин, веснаринон, аминоклететимид, амсакрин, проглумид, ацетат эллиптиния, кетансерин, доксифлуридин, этретинат, изотретиноин, стрептозоцин, нимустин, виндезин, флутамид, дрогенил, бутоцин, кармофур, разоксан, сизофилан, карбоплатин, митолактол, тегафур, ифосфамид, преднимустин, пицибанил, левамизол, тенипозид, импросульфат, эноцитабин, лизурид, оксиметолон, тамоксифен, прогестерон, мепитиостан, эпителиостанол, форместан, интерферон-альфа, интерферон-2 альфа, интерферон-бета, интерферон-гамма, колониестимулирующий фактор-1, колониестимулирующий фактор-2, денилейкин дифтитокс, интерлейкин-2, рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона и варианты вышеупомянутых агентов, которые могут характеризоваться дифференциальным связыванием с генетически родственными рецепторами и увеличенным или уменьшенным периодом полувыведения в сыворотке.

[00164] В некоторых аспектах в рамках комбинированной терапии при лечении рака происходит ингибирование экспрессии одного или более белков, участвующих в иммунном ответе. Агенты, действующие как «ингибиторы», например, антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство, растворимые белки и гибридные белки, могут связываться непосредственно с указанным белком. В некоторых вариантах реализации ингибиторы, используемые в комбинированной терапии, представляют собой, например, олигонуклеотиды, миРНК, миРНК, пиРНК и кшРНК. В некоторых вариантах реализации ингибиторы, используемые в комбинированной терапии, блокируют функцию протеасом. В некоторых вариантах реализации ингибиторы, используемые в комбинированной терапии, блокируют метилирование ДНК.

[00165] Среди ингибиторов, используемых в настоящем изобретении, есть ингибиторы иммунных контрольных точек. Типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают агенты, ингибирующие один или более из (i) антигена 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4), (ii) белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4 и (vii) TIM3, например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб. Дополнительные типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают цемиплимаб, тремелиумаб, дурвалумаб, спарталиумаб, релатлимаб, IMP321, LAG525, MBG453, MEDI9447 и эноблиумаб.

[00166] Другие агенты, которые можно использовать в рамках комбинированной терапии при лечении рака, представляют собой агенты, мишенями которых являются ассоциированные с раком фибробласты или ассоциированный с раком внеклеточный матрикс. Эти агенты включают, например: антитело, блокирующее белок активации фибробластов альфа (FAP), например, сибротуумаб, или вакцину FAP, пэгворгиалуронидазу альфа (PEGPH20), антитело, мишенью которого является CD44, например, RG7356/RO5429083, метформин, ингибитор или антитело, блокирующее лизилоксидазу, например, симтуумаб, антитело, блокирующее TGF-бета, например,

фрезолимуаб, и ингибитор рецептора TGF-бета, например, галунисертиб.

[00167] Другие агенты, которые можно применять в рамках комбинированной терапии при лечении рака, представляют собой агенты-моноклональные антитела, мишенями которых не являются иммунные контрольные точки (например, герцептин), и нецитотоксические агенты (например, ингибиторы тирозинкиназ).

[00168] Другие категории противораковых агентов включают, например: (i) ингибитор, выбранный из ингибитора ALK, ингибитора ATR, антагониста A2A, ингибитора эксцизионной репарации оснований, ингибитора тирозинкиназы Bcr-Abl, ингибитора тирозинкиназы Брутона, ингибитора CDC7, ингибитора CHK1, ингибитора циклинзависимой киназы, ингибитора ДНК-ПК, ингибитора как ДНК-ПК, так и mTOR, ингибитора DNMT1, ингибитора DNMT1 и 2-хлордезоксиаденозина, ингибитора HDAC, ингибитора сигнального пути Hedgehog, ингибитора IDO, ингибитора JAK, ингибитора mTOR, ингибитора MEK, ингибитора MELK, ингибитора MTH1, ингибитора PARP, ингибитора фосфоинозитид-3-киназы, ингибитора как PARP1, так и DHODH, ингибитора протеасом, ингибитора топоизомеразы-II, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора VEGFR и ингибитора WEE1; (ii) агониста OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25 или ICOS; и (iii) цитокина, выбранного из ИЛ-12, ИЛ-15, ГМКСФ и ГКСФ.

[00169] Антитела согласно настоящему изобретению также можно применять в качестве дополнения к хирургическому удалению рака из первичного очага.

[00170] Типичные терапевтические агенты, которые можно применять в рамках комбинированной терапии с антителами против TSG-6 для лечения фиброза, включают, например, нинтеданиб, пирфенидон, кортикостероиды, ингибиторы протонной помпы, метформин, ингибитор лизилоксидазы или блокирующее антитело, например, симтузумаб, антитело, блокирующее TGF-бета, например, фрезолимуаб, и ингибитор рецептора TGF-бета, например, галунисертиб.

[00171] Типичные терапевтические агенты, которые можно применять в рамках комбинированной терапии с антителами к TSG-6 для лечения, задержки прогрессирования, профилактики рецидива или облегчения симптома аутоиммунного или воспалительного нарушения, включают, например, любые из множества известных противовоспалительных и/или иммуносупрессорных терапевтических средств. В некоторых вариантах реализации противовоспалительные и/или иммуносупрессорные терапевтические средства включают метотрексат, циклоспорин А (включая, например, микроэмульсию циклоспорина), такролимус, кортикостероиды, статины, интерферон-бета, нестероидные противовоспалительные агенты и 6-МП (меркаптопурин, также известный как 6-меркаптопурин или пуринетол), но не ограничиваются ими.

[00172] В некоторых вариантах реализации противовоспалительные и/или иммуносупрессорные терапевтические средства для комбинирования с антителами против TSG-6 включают ингибитор TOPK (например, OTS964 ((R)-9-(4-(1-(диметиламино))пропан-2-ил)фенил)-8-гидрокси-6-метилтиено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (Oncotherapy Science)), ингибитор тирозинкиназы (например, акситиниб, дасатиниб,

икотиниб), ингибитор топоизомеразы (например, топотекан), агонист рецептора сфингозин-1-фосфата (например, финголимод, KRP-203), иммуноглобулин против Т-клеток (например, AtGam), антитело против рецептора ИЛ-2 (например, даклизумаб), амиды (CTX), ифосфамид (IFO), адриамицин (ADM), даунорубицин (DNR), винкристин (VCR), винбластин (VBL), этопозид (VP16), вермир (Vumon), карбоплатин (CBP), такролимус, сиролимус, эверолимус, азатиоприн, бреквинар, лефлуномид, LEA-29Y, антитело против CD3 (например, ОКТ3), аспирин, вещества, блокирующие B7-CD28 (например, белатацепт, абатацепт), вещества, блокирующие CD40-CD154 (антитела против CD40), ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам и противовоспалительные стероиды (например, преднизолон или дексаметазон), но не ограничиваются ими.

[00173] В некоторых вариантах реализации противовоспалительные и/или иммуносупрессорные терапевтические средства для комбинирования с антителами к TSG-6 включают абляцию аутоиммунных клеток, например, путем введения ФНО-альфа, CFA, интерлейкина-1 (ИЛ-1), ингибиторов протеасом, ингибиторов NFκB, противовоспалительных лекарственных средств, тканевого активатора плазминогена (ТРА), липополисахарида, применения УФ-излучения и внутриклеточного медиатора сигнального пути ФНО-альфа. Такие агенты индуцируют апоптоз аутореактивных лимфоцитов, прерывая сигнальный путь после рецептора ФНО-альфа, или действуют после связывания с рецептором ФНО-альфа. (Baldwin et al., *Ann. Rev. Immunol.* (1996) 12:141; Baltimore, *Cell* (1996) 87:13).

[00174] Типичные терапевтические агенты, которые можно применять в рамках комбинированной терапии с антителами против TSG-6 для лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии, включают, например, блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры, агонисты пути простаглицлина, антагонисты рецепторов эндотелина, усилители оксида азота (NO)-цГМФ, антитромботические препараты, диуретики, дигоксин, антикоагулянтные терапевтические средства и хирургические операции.

[00175] Типичные терапевтические агенты, которые можно применять в рамках комбинированной терапии с антителами против TSG-6 для лечения идиопатической легочной артериальной гипертензии, также могут включать лечение основного заболевания - фиброза, например, нинтеданибом, пирфенидоном, кортикостероидами, ингибиторами протонной помпы, метформином, ингибитором лизилоксидазы или антителом, блокирующим лизилоксидазу, например, симтузумабом, антителом, блокирующим TGF-бета, например, фрезолимумабом, и ингибитором рецептора TGF-бета, например, галунизертибом.

[00176] В некоторых вариантах реализации противовоспалительные и/или иммуносупрессорные терапевтические средства для комбинирования с антителами против TSG-6 включают: β2-агонисты кратковременного действия, β2-агонисты длительного действия, антихолинэргические препараты, кортикостероиды, системные

кортикостероиды, стабилизаторы тучных клеток, модификаторы лейкотриенов, метилксантины, β 2-агонисты, альбутерол, левальбутерол, пирбутерол, артформотерол, формотерол, сальметерол, антихолинэргические препараты, включая ипратропий и тиотропий; кортикостероиды, включая беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказон, мометазон, триамцинолон, метипреднизолон, преднизолон, преднизон; модификаторы лейкотриенов, включая монтелукаст, зафирлукаст и zileuton; стабилизаторы тучных клеток, включая кромолин и недокромил; метилксантины, включая теофиллин; комбинированные лекарственные средства, включая ипратропий и альбутерол, флутиказон и сальметерол, будесонид и формотерол; антигистаминные препараты, включая гидроксизин, дифенгидрамин, лоратадин, цетиризин и гидрокортизон; лекарственные средства, модулирующие иммунную систему, включая такролимус и пимекролимус; циклоспорин; азатиоприн; мофетил микофенолят; и их комбинации, но не ограничиваются ими.

[00177] Для достижения желательного комбинированного терапевтического эффекта можно подбирать количество антител и дополнительных терапевтических агентов и относительное время введения. Например, при введении комбинированного терапевтического средства пациенту, нуждающемуся в таком введении, терапевтические агенты в комбинации или фармацевтическую композицию или композиции, содержащие терапевтические агенты, можно вводить в любом порядке, например, последовательно, параллельно, совместно, одновременно и т.п. Кроме того, например, можно ввести мультиспецифичный связывающий белок в момент, когда дополнительный(е) терапевтический(е) агент(ы) оказывает(ют) свой профилактический или терапевтический эффект, или наоборот.

VI. Фармацевтическая композиция и введение

[00178] В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции/составы, содержащие терапевтически эффективное количество антитела против TSG-6, описанного в настоящем документе. Указанную композицию можно составить для применения в различных системах доставки лекарственных средств. В композицию также можно включить одно или более физиологически приемлемых вспомогательных веществ или носителей для получения надлежащего состава. Составы, подходящие для применения в настоящем изобретении, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см., например, в Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

[00179] Антитела согласно настоящему изобретению можно представить в лиофилизированном составе или жидком водном фармацевтическом составе. Водный носитель, представляющий интерес в настоящем документе, является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным для введения человеку) и применимым для приготовления жидкого состава. Типичные носители включают стерильную воду для инъекций (SWFI), бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), раствор с

контролируемым рН (например, физиологический раствор с фосфатным буфером), стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы.

[00180] Антитела согласно настоящему изобретению могут находиться в лиофилизированном составе, включающем белки и лиопротектор. Лيوпротектор может представлять собой углевод, например, дисахариды. В определенных вариантах реализации лиопротектор представляет собой сахарозу или мальтозу. Лيوфилизированный состав также может содержать одно или более из буферного агента, поверхностно-активного вещества, объемообразующего агента и/или консерванта.

[00181] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению можно варьировать так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения целевого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента. Введение можно осуществлять в диапазоне от 0,1 мг до 1 г и предпочтительно в диапазоне от 0,5 мг до 500 мг активного антитела на введение для взрослых. В качестве альтернативы, доза пациента может быть адаптирована к приблизительной массе тела или площади поверхности тела пациента. Другие факторы при определении подходящей дозировки могут включать заболевание или состояние, подлежащее лечению или предотвращению, степень тяжести заболевания, путь введения, а также возраст, пол и медицинское состояние пациента. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей дозировки для лечения, обычно выполняют специалисты в данной области техники, в частности, с учетом информации о дозировке и анализов, описанных в настоящем документе. Дозировка также может быть определена с помощью известных анализов для определения используемых дозировок в сочетании с соответствующими данными доза-ответ. Индивидуальная дозировка пациента может быть скорректирована по мере наблюдения за развитием заболевания. Уровни нацеливаемой конструкции или комплекса в крови у пациента могут быть измерены, чтобы установить необходимость корректировки дозировки для достижения или поддержания эффективной концентрации. Чтобы определить, какие конструкторы и/или комплексы адресного действия и их дозировки с наибольшей вероятностью будут эффективны для конкретного индивида, можно использовать фармакогеномику (Schmitz et al., *Clinica Chimica Acta* 308: 43-53, 2001; Steimer et al., *Clinica Chimica Acta* 308: 33-41, 2001).

[00182] Дозы можно вводить один или более раз в сутки, еженедельно, ежемесячно или ежегодно или даже раз в 2-20 лет. Обычные специалисты в данной области техники могут оценить частоту повторения введения на основании измеренных значений времени удерживания и концентраций конструктора или комплекса адресного действия в физиологических жидкостях или тканях организма. Введение согласно настоящему изобретению может быть внутривенным, внутриартериальным, внутрибрюшинным, внутримышечным, подкожным, внутривлагалищным, интратекальным, внутриполостным, путем перфузии через катетер или прямой инъекции в очаг заболевания. Введение можно

осуществлять один или более раз в сутки, один или более раз в неделю, один или более раз в месяц и один или более раз в год.

ПРИМЕРЫ

[00183] Настоящее изобретение, описанное выше в общих чертах, будет более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые включены исключительно в целях иллюстрирования определенных аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1 - Получение антител против TSG-6

[00184] Антитела мыши против белка TSG-6 мыши (mTSG-6) получали с использованием обычных методик работы с моноклональными антителами мыши. Вкратце, мышам (линии SJL/J) вводили рекомбинантный TSG-6 мыши, связанный с KLN (R&D Biosystems, № в каталоге 2326-TS). После повторной иммунизации определяли титры антител с помощью твердофазного ИФА, используя неспецифичный His6-меченный белок в качестве контроля. Мышей, отобранных для получения гибридом, умерщвляли и проводили слияние гибридом с использованием линии клеток миеломы мыши P3X63Ag8.653 в качестве партнера по слиянию. Клоны выделяли с помощью ограничивающего разбавления и отбирали с помощью твердофазного ИФА супернатантов гибридом. Рекомбинантный TSG-6 человека (R&D Biosystems, № в каталоге 2104-TS) использовали в качестве субстрата для твердофазного ИФА, тем самым облегчая отбор клонов с перекрестной реакцией на белок человека и мыши (эти два белка на 92% идентичны на уровне аминокислот). Гибридомную мРНК транскрибировали в кДНК и амплифицировали с помощью ПЦР с быстрой амплификацией 5'-концов кДНК (RACE). Продукты ПЦР клонировали в соответствующий вектор для секвенирования и секвенировали дидезокси-способом по Сэнгеру. Для проверки клоальности каждого клона секвенировали множественные копии. Транслированные белковые последовательности вводили в инструмент поиска NCBI IgBLAST (Ye, J., et al., 2013, Nucleic Acids Res. 41, W34-40) для выявления CDR.

Пример 2 - Ингибирование связывания НА с TSG-6 антителами против TSG-6

[00185] Рекомбинантный TSG-6 человека иммобилизовали на 96-луночных полистирольных титрационных микропланшетах (MaxiSorp, Nunc) при концентрации 100 нг/лунку. Лунки блокировали 1% БСА в ФБР. Лунки инкубировали с гиалуронан-биотином (Sigma, B1557) в концентрации 1 мкг/мл в присутствии различных концентраций антител против TSG-6. После промывки планшетов TBST обнаруживали связывание биотина с TSG-6 с помощью конъюгата авидин-ПХ (e-Biosciences, 18-4100-51), окрашивание развивалось при использовании раствора субстрата для твердофазного ИФА - TMB (e-Biosciences, 00-4201-56). Развитие окраски останавливали с помощью 1 М H₃PO₄, и планшеты считывали на планшет-ридере SpectraMax M5 (Molecular Devices). (Фигура 1) Значения IC₅₀ определяли с использованием 4-параметрической логистической модели (XLfit, IDBS).

Пример 3 - Ингибирование активности трансэстеразы TSG-6 HC-НА

антителами против TSG-6

[00186] Рекомбинантный TSG-6 человека (1 нМ в ФБР) инкубировали в присутствии 1% плазмы человека (в качестве источника $I\alpha I$), 5 mM $MgCl_2$, 1 мкг/мл НА и различных концентраций антител против TSG-6 при 37°C в течение 1-2 ч. ЭДТА (10 mM) использовали в качестве контроля 100% ингибирования активности трансэстеразы, которая зависит от ионов металлов. Эти инкубируемые смеси затем загружали в 96-луночные титрационные микропланшеты из полистирола (MaxiSorp, Nunc), предварительно покрытые гиалуронан-связывающим белком хряща крупного рогатого скота (Millipore, 385910), в количестве 100 нг/лунку и блокировали 1% БСА в ФБР. После инкубирования в течение 1 ч при комнатной температуре планшеты промывали ФБР-Твин, затем определяли НС-НА с помощью антитела против НС (ТИН1) (Abnova, H00003697), а затем с помощью антитела против антител кролика, связанного с ПХ (GE Life Sciences, NA934). Окрашивание развивалось при использовании раствора субстрата для твердофазного ИФА - ТМВ (e-Biosciences, 00-4201-56) и останавливали с помощью 1 М H_3PO_4 . Планшеты считывали на планшет-ридере SpectraMax M5 (Molecular Devices) и определяли значения IC_{50} с использованием 4-параметрической логистической модели (XLfit, IDBS). (Фигура 2)

Пример 4 - Демонстрация фармакодинамического анализа антител против TSG-6

[00187] Мышей C57Bl/6 ($n=3$ на группу) оставляли без инъекции или вводили им клетки меланомы B16F0 (1×10^6) путем инъекции за 1 день до лечения. Лечение выполняли внутривенно с использованием ФБР (среда-носитель) или антитела 3С6 против TSG-6 в фиксированной дозе 1 мг. Через десять дней после введения собирали образцы сыворотки и разбавляли их ФБР в соотношении 1:10. Эти образцы затем загружали в 96-луночные титрационные микропланшеты из полистирола (MaxiSorp, Nunc), предварительно покрытые гиалуронан-связывающим белком хряща крупного рогатого скота (Millipore, 385910), в количестве 100 нг/лунку и блокировали 1% БСА в ФБР. После инкубирования в течение 1 ч при комнатной температуре планшеты промывали ФБР-ТВИН, затем определяли НС-НА с помощью антитела против НС (ТИН1) (Abnova, H00003697), а затем с помощью антитела против антител кролика, связанного с ПХ (GE Life Sciences, NA934). Окрашивание развивалось при использовании раствора субстрата для твердофазного ИФА - ТМВ (e-Biosciences, 00-4201-56) и останавливали с помощью 1 М H_3PO_4 . (Фигура 3) (Один повторный образец удаляли из каждой из необработанной группы, не получавшей инъекций клеток, и обработанной группы, не получавшей инъекций клеток, из-за технической ошибки; эти выпадающие образцы находились в соседних лунках на макете планшета).

Пример 5 - Противоопухолевая активность антитела 3С6 против TSG-6 в опухолях, возникших из клеток меланомы B16F0, вводимых совместно с CAF

[00188] CAF выделяли из опухолей B16F0, выращенных обычным способом (вводили 10^6 клеток, удалили при размере $\sim 1500 \text{ мм}^3$) путем дезагрегирования опухолей с

последующей сортировкой на клетки, отрицательные по эпителиальным маркерам, эндотелиальным маркерам и лейкоцитарным маркерам, и положительные по PDGFR α , с использованием магнитной сортировки (Miltenyi Biotec). Затем эти CAF совместно вводили с клетками меланомы B16F0 (1000 клеток B16F0: 1000 клеток CAF) путем инъекции наивным самкам мышей C57Bl/6. Лечение начинали во время введения клеток (день 0). Лечение выполняли либо с использованием ФБР-ТВИН (контрольная среда-носитель), либо антитела 3C6 против TSG-6 (фиксированная доза 1 мг) каждые 7 дней (n=8 на группу) (фигура 4A-4C). Справа продемонстрированы кривые роста отдельных опухолей.

Пример 6 - Противоопухолевая активность антитела 3C6 против TSG-6 и его комбинированная активность с антителом против PD-1

[00189] Мышам (C57Bl/6, самки, n=8 на группу) вводили клетки меланомы B16F0 за шесть дней до лечения. Мышам вводили либо IgG2a крысы в качестве отрицательного контроля (того же изотипа, что и антитело против PD-1), либо антитело против PD-1 мыши (CD279) RMP1-14 (BioXcell) в дозе 150 мкг в 0, 3, 6, 10 дни), антитело 3C6 против TSG-6 (1 мг в 0, 7 дни) или их комбинацию. Справа продемонстрированы кривые роста отдельных опухолей. ИЛ-2 в супернатанте измеряли с помощью твердофазного ИФА с использованием захватывающего антитела против ИЛ-2 (система R&D MAB602) (фигура 5A-5E).

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[00190] Полное содержание каждого из патентных документов и научных статей, упомянутых в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00191] Настоящее изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отклонения от сущности или существенных характеристик настоящего изобретения. Таким образом, вышеизложенные варианты реализации следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не как ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе. Следовательно, рамки настоящего изобретения определяются прилагаемой формулой изобретения, а не вышеизложенным описанием, и все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, рассматриваются как включенные в данный документ.

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26;

2. Антитело, содержащее:

a) vhCDR1 (CDR1 варибельной области тяжелой цепи), содержащую SEQ ID NO:27, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:28, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:29, vlCDR1 (CDR1 варибельной области легкой цепи), содержащую SEQ ID NO:30, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:31, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:32;

b) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:33, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:34, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:35, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:36, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:37, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:38;

c) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:39, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:40, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:41, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:42, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:43, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:44;

d) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:45, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:46, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:47, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:48, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:49, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:50;

e) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:51, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:52, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:53, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:54, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:55, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:56;

f) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:57, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:58, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:59, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:60, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:61, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:62;

g) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:63, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:64, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:65, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:66, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:67, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:68;

h) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:69, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:70, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:71, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:72, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:73, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:74;

i) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:75, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:76, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:77, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:78, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:79, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:80;

j) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:81, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:82, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:83, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:84, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:85, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:86;

k) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:87, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:88, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:89, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:90, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:91, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:92.

l) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:93, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:94, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:95, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:96, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:97, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:98;

m) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:99, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:100,

vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:101, v1CDR1, содержащую SEQ ID NO:102, v1CDR2, содержащую SEQ ID NO:103, и v1CDR3, содержащую SEQ ID NO:104;

3. Антитело по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное антитело связывает TSG-6 человека и/или мыши.

4. Антитело по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное антитело содержит константную область с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 90% идентичной IgG человека.

5. Антитело по п. 4, отличающееся тем, что указанный IgG человека выбран из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

6. Антитело по п. 5, отличающееся тем, что указанный IgG представляет собой IgG1.

7. Антитело по п. 5, отличающееся тем, что указанный IgG представляет собой IgG2b.

8. Композиция нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по любому из предшествующих пунктов.

9. Композиция экспрессирующего вектора, содержащая композицию нуклеиновой кислоты по п. 8, отличающаяся тем, что указанная первая нуклеиновая кислота содержится в первом экспрессирующем векторе, а указанная вторая нуклеиновая кислота содержится во втором экспрессирующем векторе.

10. Композиция экспрессирующего вектора, содержащая композицию нуклеиновой кислоты по п. 8, отличающаяся тем, что указанная первая нуклеиновая кислота и указанная вторая нуклеиновая кислота содержатся в одном экспрессирующем векторе.

11. Клетка-хозяин, содержащая композицию экспрессирующего вектора по п. 9 или п. 10.

12. Способ получения антитела, включающий культивирование указанной клетки-хозяина по п. 11 в условиях, при которых экспрессируется указанное антитело, и выделение указанного антитела.

13. Композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

14. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанный способ стимулирует иммунный ответ у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанный способ подавляет иммунный ответ у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13, причем указанное антитело служит в качестве агониста TSG-6.

17. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что рак характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

19. Способ по пп. 15, 17 или 18, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидную опухоль.

21. Способ по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой меланому.

22. Способ по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанные дополнительные терапевтические агенты представляют собой другие ингибиторы иммунных контрольных точек.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что другие ингибиторы иммунных контрольных точек выбраны из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4, ингибитора TIM-3 и ингибитора LAG-3.

25. Способ лечения фиброза у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что фиброзная ткань характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

27. Способ по пп. 25 или 26, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

28. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения фиброза.

29. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное расстройство представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию.

31. Способ по пп. 29 или 30, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

32. Способ по пп. 30 или 31, отличающийся тем, что у субъекта, которого лечат, также имеется фиброз легких.

33. Способ по любому из пп. 29-32, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения легочной артериальной гипертензии и/или фиброза легких.

34. Способ по п. 29, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой астму.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

36. Способ по пп. 34 или 35, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в легких.

37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет повышенную эозинофилию дыхательных путей.

38. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 13, причем указанное антитело служит в качестве агониста TSG-6.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой ревматоидный артрит.

40. Способ по любому из пп. 16, 38 или 39, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет низкий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

41. Способ по любому из пп. 29-40, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения.

42. Антитело, содержащее:

а) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18;

43. Антитело, содержащее:

а) vhCDR1, содержащую SEQ ID NO:75, vhCDR2, содержащую SEQ ID NO:76, vhCDR3, содержащую SEQ ID NO:77, vlCDR1, содержащую SEQ ID NO:78, vlCDR2, содержащую SEQ ID NO:79, и vlCDR3, содержащую SEQ ID NO:80;

44. Антитело по п. 42 или 43, отличающееся тем, что указанное антитело связывает TSG-6 человека и/или мыши.

45. Антитело по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное антитело содержит константную область с аминокислотной последовательностью, по меньшей мере на 90% идентичной IgG человека.

46. Антитело по п. 45, отличающееся тем, что указанный IgG человека выбран из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

47. Антитело по п. 46, отличающееся тем, что указанный IgG представляет собой IgG1.

48. Композиция нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело по любому из пп. 42-

47.

49. Композиция экспрессирующего вектора, содержащая композицию нуклеиновой кислоты по п. 48, отличающаяся тем, что указанная первая нуклеиновая кислота содержится в первом экспрессирующем векторе, а указанная вторая нуклеиновая кислота содержится во втором экспрессирующем векторе.

50. Композиция экспрессирующего вектора, содержащая композицию нуклеиновой кислоты по п. 48, отличающаяся тем, что указанная первая нуклеиновая кислота и указанная вторая нуклеиновая кислота содержатся в одном экспрессирующем векторе.

51. Клетка-хозяин, содержащая композицию экспрессирующего вектора по п. 49 или п. 50.

52. Способ получения антитела, включающий культивирование указанной клетки-хозяина по п. 51 в условиях, при которых экспрессируется указанное антитело, и выделение указанного антитела.

53. Композиция, содержащая антитело по любому из пп. 42-48 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

54. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 42-48 или композиции по п. 53.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанный способ стимулирует иммунный ответ у субъекта, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 42-48 или композиции по п. 53, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

56. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 42-48 или композиции по п. 53, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что рак характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

58. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

59. Способ по любому из пп. 56-58, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидную опухоль.

60. Способ по любому из пп. 56-59, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой меланому.

61. Способ по любому из пп. 56-60, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что указанные дополнительные терапевтические агенты представляют собой другие ингибиторы иммунных контрольных точек.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что другие ингибиторы иммунных

контрольных точек выбраны из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4, ингибитора TIM-3 и ингибитора LAG-3.

64. Способ лечения фиброза у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 42-48 или композиции по п. 53, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что фиброзная ткань характеризуется высоким уровнем экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

66. Способ по пп. 64 или 65, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

67. Способ по любому из пп. 64-66, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения фиброза.

68. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антитела по любому из пп. 42-48 или композиции по п. 53, причем указанное антитело служит в качестве антагониста TSG-6.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой идиопатическую легочную артериальную гипертензию.

70. Способ по пп. 68 или 69, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

71. Способ по пп. 69 или 70, отличающийся тем, что у субъекта, которого лечат, также имеется фиброз легких.

72. Способ по любому из пп. 69-71, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения легочной артериальной гипертензии и/или фиброза легких.

73. Способ по п. 68, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное нарушение представляет собой астму.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA.

75. Способ по п. 73 или 74, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет высокий уровень экспрессии TSG-6 и/или HC-NA в легких.

76. Способ по любому из пп. 73-75, отличающийся тем, что субъект, которого лечат, имеет повышенную эозинофилию дыхательных путей.

77. Способ по любому из пп. 68-76, отличающийся тем, что указанное антитело комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения аутоиммунного или воспалительного нарушения.

По доверенности

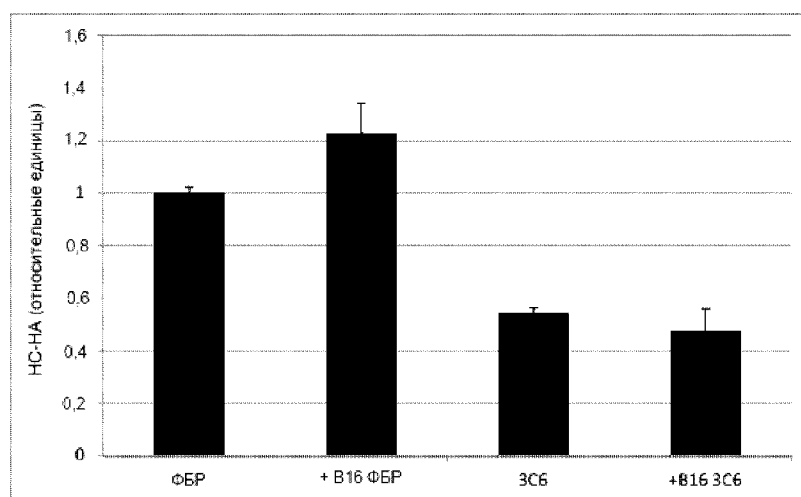
Фигура 1

Идентификатор клона	IC ₅₀ – ингибирование связывания НА (нМ)
2B4	>2000
2G11	>667
3E1	>667
5A5	>667
4E4	>667
1A9	32
1D12	>667
1D7	47
3C6	10
3E4	290
4F1	>667
5B4	>667
5D9	~1400

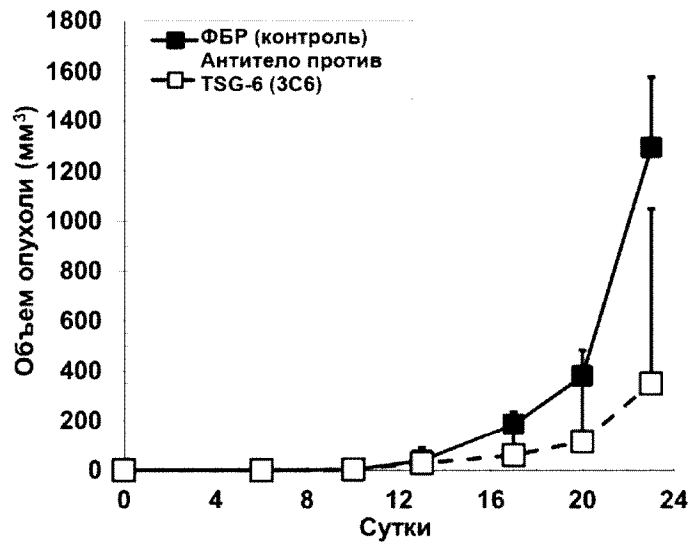
Фигура 2

Идентификатор клона	IC ₅₀ – ингибирование трансэстеразной активности HC-NA (нМ)
2B4	19
2G11	15
3E1	10
5A5	8
4E4	140
1A9	375
1D12	36
1D7	1100
3C6	12
3E4	>3000
4F1	44
5B4	68
5D9	4

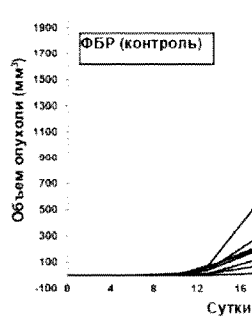
Фигура 3



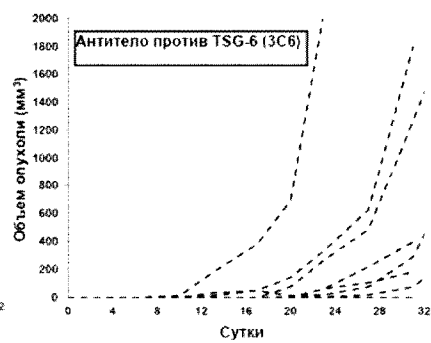
Фигура 4А



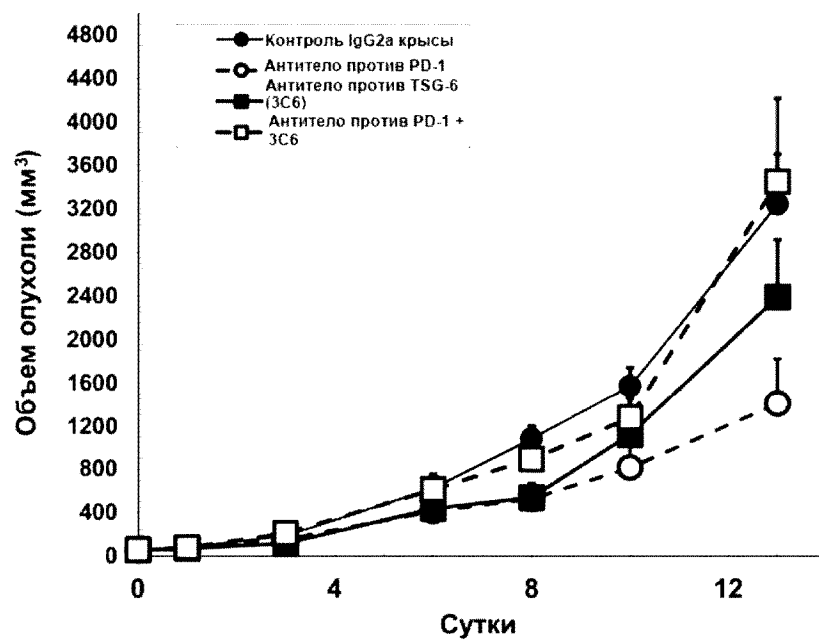
Фигура 4В



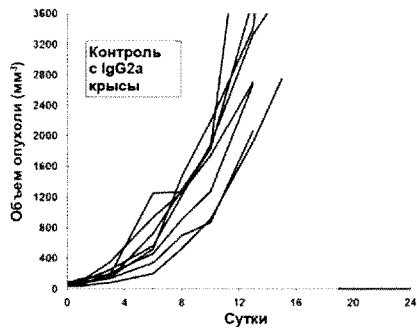
Фигура 4С



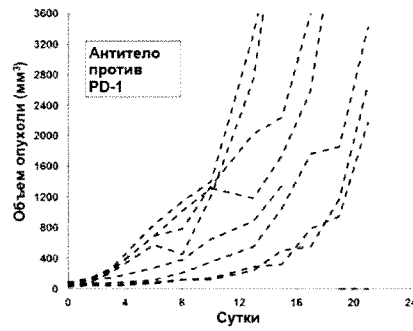
Фигура 5А



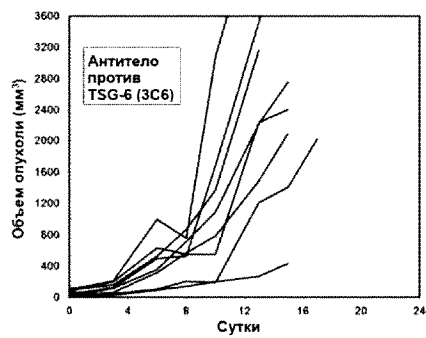
Фигура 5В



Фигура 5С



Фигура 5D



Фигура 5Е

