

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192837 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.26

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

(22) Дата подачи заявки
2020.04.19

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ PD-L1, СПОСОБЫ И ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 62/836,247; 19170438.6

(32) 2019.04.19

(33) US; EP

(86) PCT/US2020/028900

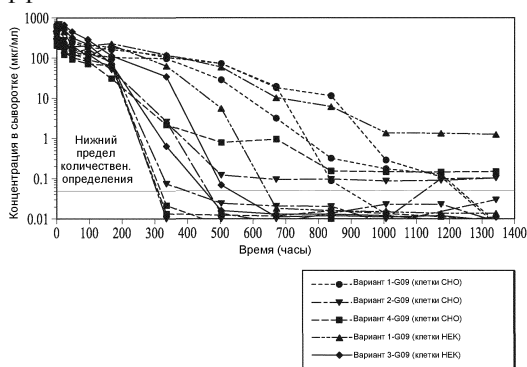
(87) WO 2020/215049 2020.10.22

(71) Заявитель:
ИММУНОБРЕЙН ЧЕКПОЙНТ,
ИНК. (US); ЙЕДА РЕСЕРЧ ЭНД
ДИВЕЛОПМЕНТ КО. ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Йолес Эстер (IL), Круг Берит Олсен,
Йенсен Аллан, Эгебьерг Ян (DK),
Дэвид Кэрл, Барух Кути, Айзенбах-
Шварц Михал (IL)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении раскрыты модифицированные антитела против PD-L1, которые лишены эффекторной функции, связанной с Fc, и имеют повышенную скорость выведения, сохраняя при этом терапевтическую эффективность в отношении модификации течения нейродегенеративного заболевания. В изобретении также раскрыты последовательности нуклеиновых кислот и экспрессионные конструкции, кодирующие такие модифицированные антитела против PD-L1, а также способы получения таких модифицированных антител против PD-L1. Помимо этого, в изобретении раскрыты способы лечения и варианты применения, в которых применяют схему введения раскрытых антител против PD-L1, обеспечивающую присутствие указанных антител только в течение определенного периода времени, а затем достаточное выведение из организма для обеспечения сохранения эффективности лечения.



A1

202192837

202192837

A1

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ PD-L1, СПОСОБЫ И
ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ

[001] В настоящей заявке испрашивается приоритет, и заявитель просит установить дату подачи согласно § 119(е) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 62/836247, поданной 19 апреля 2019 года, также в настоящей заявке испрашивается приоритет, и заявитель просит установить дату подачи согласно § 119(а) раздела 35 Свода законов США на основании европейской патентной заявки № 19170438.6, поданной 19 апреля 2019 года, содержание каждой из указанных заявок полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[002] Нейродегенерация представляет собой прогрессирующую потерю структуры или функции нейронов, включая гибель нейронов. Многие нейродегенеративные заболевания возникают в результате нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессирующему снижению поведенческих, социальных, когнитивных или двигательных функций. В настоящее время не существует эффективных способов лечения, изменения течения или остановки прогрессирования нейродегенеративных расстройств, и одобренные фармакотерапевтические средства обеспечивают лишь умеренное и временное облегчение симптомов.

[003] Большинство нейродегенеративных патологий имеют общий нейровоспалительный компонент, который принимает участие в прогрессировании заболевания и способствует усугублению заболевания. К этим патологиям относятся болезнь Альцгеймера (БА) и связанная с возрастом деменция, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, изнуряющие нейродегенеративные состояния, характеризующиеся прогрессирующим когнитивным и/или функциональным снижением. Однако, несмотря на присутствие хронического нейровоспалительного компонента в патологии нейродегенеративных заболеваний, за прошедшее десятилетие и до настоящего времени все способы клинической терапии с применением противовоспалительных агентов оказались неуспешными или даже вредными.

[004] В настоящем описании приведено уникальное объяснение того, почему нацеливание на воспалительный компонент нейродегенеративных патологий с применением системных

противовоспалительных средств оказалось неудачным. В настоящем описании предложены терапевтическое средство, способы и применения, основанные на этом понимании, которые позволяют преодолеть недостатки существующих способов терапии нейродегенеративных патологий.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[005] В настоящем описании раскрыто модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (антитело против PD-L1), которое демонстрирует высокую аффинность и специфичность в отношении PD-L1 человека, повышенную скорость выведения из крови, лишено эффекторных функций, связанных с Fc, и имеет улучшенный профиль безопасности по сравнению с неизмененным антителом, сохраняя при этом терапевтическую эффективность в отношении модификации нейродегенеративного заболевания. Раскрытое модифицированное антитело против PD-L1 содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые лишены эффекторной функции, связанной с Fc, и способствуют более быстрому выведению модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности. Например, раскрытое модифицированное антитело против PD-L1 содержит константный домен тяжелой цепи, содержащий варианты аминокислотной последовательности в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2, которые устраняют эффекторную функцию, связанную с Fc, и варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. Раскрытое модифицированное антитело человека против PD-L1, лишенное эффекторной функции, связанной с Fc, не опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), комплемент-зависимую цитотоксическую активность (КЗЦ) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ).

[006] В настоящем описании также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие модифицированное антитело человека против PD-L1, раскрытое в настоящем

документе, а также медикамент, содержащий модифицированное антитело человека против PD-L1, раскрытое в настоящем документе.

[007] В настоящем описании также раскрыты фармацевтические наборы, содержащие модифицированное антитело человека против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе, или лекарственное средство, раскрытое в настоящем документе.

[008] В настоящем описании также раскрыты способы лечения и применение, в которых применяют схему введения с использованием раскрытого модифицированного антитела против PD-L1, обеспечивающую присутствие указанных антител только в течение определенного периода времени, а затем достаточное выведение из организма для обеспечения сохранения эффективности лечения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[009] На **ФИГ. 1А-Е** показано, что блокирование CCR2 устраняет благоприятное действие антитела против PD-L1 у мышей DM-hTAU, при этом на **ФИГ. 1А** представлен план эксперимента; на **ФИГ. 1В** представлены результаты предварительной оценки когнитивного поведения у животных DM-hTAU и животных дикого типа; на **ФИГ. 1С** представлены результаты оценки когнитивного поведения с использованием теста в Т-образном лабиринте после лечения; на **ФИГ. 1D** представлены результаты оценки когнитивного поведения с использованием теста в Y-образном лабиринте после лечения; и на **ФИГ. 1Е** представлены результаты оценки когнитивного поведения с использованием теста распознавания новых объектов («novel object recognition», NOR) после лечения.

[010] На **ФИГ. 2А-D** показано, что блокирование CCR2 избирательно влияет только на уровни моноцитов в кровотоке и не влияет на уровни Т-клеток, при этом на **ФИГ. 2А** представлены уровни миелоидных клеток в крови; на **ФИГ. 2В** представлены миелоидные клетки в селезенке; на **ФИГ. 2С** представлены уровни Т-клеток памяти CD4⁺ в крови; и на **ФИГ. 2D** представлены Т-клетки памяти CD4⁺ в селезенке.

[011] На **ФИГ. 3А-В** представлены данные проточной цитометрии головного мозга мышей DM-hTAU, получавших либо антитела против PD-L1, либо антитела IgG,

проанализированного в отношении миелоидных клеток $CD45^{low}/CD11b^{high}$, при этом на **ФИГ. 3А** представлены данные проточной цитометрии клеток головного мозга при гейтировании по миелоидным клеткам $CD45^{low}/CD11b^{high}$ и $CD45^{high}/CD11b^{high}$, и на **ФИГ. 3В** показано количественное распределение миелоидных клеток $CD45^{low}/CD11b^{high}$ у мышей, получавших антитела против PD-L1, и мышей, получавших IgG.

[012] На **ФИГ. 4А-В** представлены данные проточной цитометрии головного мозга GFP-BM-химерных мышей DM-hTAU, получавших антитела против PD-L1 или антитела IgG, проанализированного в отношении миелоидных клеток $CD45^{low}/CD11b^{high}$, при этом на **ФИГ. 4А** представлены данные проточной цитометрии меченых GFP клеток головного мозга при гейтировании по миелоидным клеткам $CD45^{low}/CD11b^{high}$ и $CD45^{high}/CD11b^{high}$, экспрессирующим Ly6C; и на **ФИГ. 4В** показано количественное распределение миелоидных клеток $CD45^{low}/CD11b^{high}$ у мышей, получавших антитела против PD-L1, и мышей, получавших IgG.

[013] На **ФИГ. 5А-В** показаны конфокальные изображения головного мозга GFP-BM-химерных мышей DM-hTAU, получавших антитела к PD-L1 или антитела IgG, при иммуногистохимическом исследовании, при этом на **ФИГ. 5А** показаны репрезентативные проекции конфокальных стеков по оси z, указывающие на совместную локализацию клеток GFP^{+} (зеленый) с миелоидным маркером IBA-1 (синий), детектированную в коре головного мозга мышей DM-hTAU^{GFP/+}, получавших антитела против PD-L1 (см. стрелки, масштабная метка: 100 мкм); и на **ФИГ. 5В** показаны репрезентативные проекции конфокальных стеков по оси z, указывающие на совместную локализацию клеток GFP^{+} (зеленый), IBA-1 (синий) и IL-10 (красный) в головном мозге мышей DM-hTAU, получавших антитела против PD-L1 (масштабная метка: 50 мкм).

[014] На **ФИГ. 6А-С** показано дозозависимое действие антитела против PD-L1 на пространственное обучение и память у мышей 5XFAD, при этом на **ФИГ. 6А** представлен план эксперимента, где черными стрелками указаны моменты проведения лечения, а с помощью изображений указаны моменты оценки когнитивного функционирования с использованием теста в водном лабиринте с радиальными рукавами (RAWM); на **ФИГ. 6В** продемонстрирована эффективность в тесте RAWM через месяц после лечения мышей 5XFAD, каждая группа получала отличную от других дозу антитела против PD-L1 одновременно с однопометными животными дикого типа, которых использовали в качестве

контрольных (*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001); и на **ФИГ. 6С** продемонстрирована эффективность в тесте RAWM через два месяца после лечения трех групп мышей FXFAD, каждая группа получала отличную от других дозу антитела против PD-L1 одновременно с однопометными животными дикого типа, которых использовали в качестве контрольных (*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001).

[015] На **ФИГ. 7А-С** показано дозозависимое действие антитела против PD-L1 на гиппокампальный астроглиоз у мышей 5XFAD, при этом на **ФИГ. 7А** представлена площадь всех детектированных клеток GFAP⁺, деленная на общую выбранную площадь зубчатой извилины (*P < 0,05, **P < 0,01); на **ФИГ. 7В** представлено среднее значение флуоресценции детектированных клеток GFAP⁺, скорректированное на среднее значение флуоресценции всей зубчатой извилины (CTCF)(**P < 0,01); и на **ФИГ. 7С** представлено количество детектированных клеток GFAP⁺, демонстрирующих флуоресценцию более 1000 пикселей (**P < 0,01).

[016] На **ФИГ. 8А-В** показано дозозависимое действие антитела против PD-L1 на пространственное обучение и память у мышей DM-hTAU, при этом на **ФИГ. 8А** представлен план эксперимента, где черными стрелками указаны моменты проведения лечения, а на изображениях указаны моменты оценки когнитивного функционирования с использованием теста в Т-образном лабиринте; и на **ФИГ. 8В** продемонстрирована эффективность в тесте в Т-образном лабиринте через месяц после лечения мышей DM-hTAU, каждая группа получала отличную от других дозу антитела против PD-L1 одновременно с однопометными животными дикого типа и мышами, получавшими лечение антителом IgG2, которых использовали в качестве контрольных (*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001).

[017] На **ФИГ. 9А-В** показано дозозависимое и времязависимое действие антитела против PD-L1 на пространственное обучение и память у мышей DM-hTAU, при этом на **ФИГ. 9А** продемонстрирована эффективность в тесте в Т-образном лабиринте через один месяц после лечения трех групп мышей DM-hTAU, каждая группа получала отличную от других дозу антитела против PD-L1 одновременно с однопометными животными дикого типа и мышами, получавшими лечение антителом IgG2, которых использовали в качестве контрольных (*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001); и на **ФИГ. 9В** продемонстрирована эффективность в тесте Т-образного лабиринта через два месяца после лечения трех групп

мышей DM-hTAU, каждая группа получала отличную от других дозу антитела против PD-L1 одновременно с однопаметными животными дикого типа и мышами, получавшими лечение антителом IgG2, которых использовали в качестве контрольных (*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001).

[018] На **ФИГ. 10** показано количественное распределение иммунологической реактивности AT-180 (Phospho-Tau (Thr231)) в головном мозге мышей дикого типа и мышей DM-hTAU, получавших антитела крысы против PD-L1 или антитела крысы против KLH в качестве контроля (оба вида антител имеют Fc IgG2b) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; *P<0,05).

[019] На **ФИГ. 11A-I** представлено дозозависимое действие антитела против PD-L1 на профиль воспалительных цитокинов у мышей DM-hTAU, при этом на **ФИГ. 11A** представлено репрезентативное изображение иммунологической реактивности IL-1 β у мышей, получавших контрольное антитело IgG; на **ФИГ. 11B** представлено репрезентативное изображение иммунологической реактивности IL-1 β у мышей, получавших антитело против PD-L1; на **ФИГ. 11C** представлена репрезентативная ортогональная проекция конфокальных стеков по оси z, указывающая на совместную локализацию IL-1 β (зеленый) с астроцитами GFAP⁺ (красный), но не с клетками микроглии/макрофагами IBA-1⁺ (белый) в зубчатой извилине; ядра клеток окрашены DAPI (синий) (масштабная метка: 100 мкм); на **ФИГ. 11D** показано количественное определение уровней белка IL-1 β в гиппокампе, выполненное с помощью ИФА ELISA на основе FRET, у мышей, получавших антитела против PD-L1, по сравнению с не получавшими лечение антителом и получавшими лечение антителом IgG однопаметными животными дикого типа (данные представлены как среднее $\pm$ С.О.С.; * P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001); на **ФИГ. 11E** представлен линейный регрессионный анализ, демонстрирующий корреляцию между оценкой когнитивного функционирования мышей DM-hTAU в анализе в Т-образном лабиринте и уровнями белка IL-1 β в их головном мозге; на **ФИГ. 11F** показано количественное определение уровней экспрессии мРНК, выполненное с помощью ОТ-кПЦР, для гена *tnf- α* ; на **ФИГ. 11G** показано количественное определение уровней экспрессии мРНК, выполненное с помощью ОТ-кПЦР, для гена *il-6*; на **ФИГ. 11H** показано количественное определение уровней экспрессии мРНК, выполненное с помощью ОТ-кПЦР, для гена *il-12p40*; и на **ФИГ. 11I** показано количественное определение уровней экспрессии мРНК, выполненное с помощью ОТ-кПЦР, для гена *Il-1 β* .

[020] На **ФИГ. 12** показан ФК-профиль антитела против PD-L1 в сыворотке крови, взятой у мышей C57BL/6J и количественно проанализированной с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[021] На **ФИГ. 13** показана кинетика занятости рецепторов PD-L1 на Т-клетках в крови 5XFAD и мышей C57BL/6J дикого типа после однократной инъекции различных доз моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) в сравнении с кинетикой у контрольных животных, получавших IgG2b крысы против KLH (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$).

[022] На **ФИГ. 14** показаны уровни эффекторных Т-клеток памяти (популяция клеток $CD4^+CD44^+$), экспрессирующих PD-1⁺, у мышей 5XFAD и мышей C57BL/6J дикого типа (WT) после однократной инъекции различных доз моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) в сравнении с уровнями у мышей, получавших антитело крысы против KLH, при этом все точки на графике соответствуют образцам крови разных мышей (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$).

[023] На **ФИГ. 15** показан ФК-профиль моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) у мышей, количественно определенный с помощью ELISA.

[024] На **ФИГ. 16** приведено сравнение действия лечения на когнитивное функционирование при однократной инъекции и при повторяющихся инъекциях антитела против PD-L1, что соответствует временному воздействию и непрерывному воздействию лечения, соответственно, у мышей 5XFAD при тестировании через 1 месяц и через 2 месяца после первой инъекции. Когнитивное функционирование мышей 5XFAD оценивали с помощью теста в водном лабиринте с радиальными рукавами, и эффект после лечения в различных группах лечения выражали в виде процента мышей, которые продемонстрировали положительную способность к обучению (положительную способность к обучению определяли как менее 3 отклонений от среднего в последних 2 траекториях указанной когнитивной задачи).

[025] На **ФИГ. 17** показана оценка когнитивного функционирования мышей DM-hTAU в тесте в Т-образном лабиринте через месяц после лечения антителом против PD-L1, представленным антителом крысы против PD-L1, гуманизированным антителом против PD-L1 атезолизумабом (ATZ; содержащим Fc IgG1 человека) или антителом варианта 1-ATZ (нулевая эффекторная активность Fc), одновременно с мышами дикого типа, не получавшими лечение антителом мышами DM-hTAU и мышами, получавшими лечение антителом человека B12 в качестве IgG1 изотипического контроля, которых использовали в качестве контрольных (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001).

[026] На **ФИГ. 18** показано сравнение действия антител против PD-L1 (антитела крысы против PD-L1 мыши с антителом крысы IgG2b против KLN, антитела против PD-L1 атезолизумаба, содержащего каркас IgG1 человека, и варианта 1-ATZ (нулевая эффекторная активность Fc) на гиппокампальный астроглиоз у мышей DM-hTAU на основе среднего значения флуоресценции детектированных клеток GFAP⁺, с поправкой на среднее значение флуоресценции (CTCF) всей зубчатой извилины (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001).

[027] На **ФИГ. 19** показан ФК-профиль антитела против PD-L1 человека атезолизумаба (ATZ) и четырех вариантов ATZ в сыворотке крови, взятой у мышей C57BL/6J дикого типа и количественно проанализированной с помощью обратного ELISA (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[028] На **ФИГ. 20А-Д** представлено действие модифицированных вариантов антитела против PD-L1 на пространственное обучение и память мышей DM-hTAU, при этом на **ФИГ. 20А** представлен план эксперимента, где черными стрелками указаны моменты проведения лечения, а с помощью изображений указаны моменты оценки когнитивного функционирования с использованием теста в Т-образном лабиринте или Y-образном лабиринте; на **ФИГ. 20В** продемонстрирована эффективность в тесте в Т-образном лабиринте через четыре недели после лечения мышей DM-hTAU, каждая группа получала отличный от других вариант антитела против PD-L1 одновременно с однопметными мышами дикого типа и мышами, получавшими вариант 1-B12, которых использовали в качестве контрольных (планки погрешностей представляют среднее значение $\pm$ С.О.С.; *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001); на **ФИГ. 20С** продемонстрирована эффективность в тесте

в Y-образном лабиринте через шесть недель после лечения мышей DM-hTAU, каждая группа получала отличный от других вариант антитела против PD-L1 одновременно с однопаметными мышами дикого типа и мышами, получавшими вариант 1-B12, которых использовали в качестве контрольных (планки погрешностей представляют среднее значение $\pm$ С.О.С.; *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001); и на **ФИГ. 20D** продемонстрирована эффективность в тесте в Т-образном лабиринте через восемь недель после лечения мышей DM-hTAU, каждая группа получала отличный от других вариант антитела против PD-L1 одновременно с однопаметными мышами дикого типа и мышами, получавшими вариант 1-B12, которых использовали в качестве контрольных (планки погрешностей представляют среднее значение $\pm$ С.О.С.; *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001).

[029] На **ФИГ. 21** представлено действие модифицированных вариантов антитела против PD-L1 на пространственное обучение и память у мышей 5XFAD при оценке с помощью когнитивной задачи RAWM через месяц после лечения, при этом каждая группа получала отличный от других модифицированный вариант антитела против PD-L1 или антитело крысы против PD-L1 мыши, одновременно с однопаметными животными дикого типа и мышами, получавшими лечение антителом B12, которых использовали в качестве контрольных (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[030] На **ФИГ. 22А-В** представлен ФК-профиль для случая многократного введения двух разных модифицированных вариантов антитела против PD-L1 в сыворотке крови, взятой у мышей C57BL/6J и количественно проанализированной с помощью ELISA, при этом на **ФИГ. 22А** показаны результаты, полученные при применении варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.); и на **ФИГ. 22В** показаны результаты, полученные при применении варианта 3-ATZ антитела (Fc effector null-H436Q) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[031] На **ФИГ. 23А-В** представлена кинетика занятости рецепторов PD-L1 на Т-клетках в крови мышей C57BL/6J дикого типа после однократной инъекции двух различных модифицированных вариантов антитела против PD-L1, при этом на **ФИГ. 23А** показаны результаты, полученные при применении варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.); и на **ФИГ. 23В** показаны результаты, полученные при применении варианта 3-ATZ антитела (Fc effector null-H436Q) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[032] На **ФИГ. 24А-В** представлена кинетика уровней Т-клеток PD-1⁺CD4⁺CD44⁺ в крови мышей C57BL/6J дикого типа после однократной инъекции двух различных модифицированных вариантов антитела против PD-L1, при этом на **ФИГ. 24А** показаны результаты, полученные при применении варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.); и на **ФИГ. 24В** показаны результаты, полученные при применении варианта 3-ATZ антитела (Fc effector null-H436Q) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[033] На **ФИГ. 25** показано дозозависимое действие двух различных модифицированных вариантов антитела против PD-L1 на пространственное обучение и память у мышей DM-hTAU через четыре недели после введения (данные представлены как среднее $\pm$ С.О.С.; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$).

[034] На **ФИГ. 26А-С** представлена оценка когнитивного функционирования за продолжительный период, через 2 и 4 недели после введения 1,5 мг/мышь антитела против PD-L1 варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A) или антитела изотипического контроля варианта 2-B12 (антитело B12, содержащее в Fc-фрагменте замены для нулевой эффекторной активности Fc (Fc effector null) и H311A IgG1 человека, соответствующие тем же заменам варианта 2-ATZ), при этом на **ФИГ. 26А** показано время, проведенное каждой отдельной мышью в новом рукаве Т-образного лабиринта, определенное через 2 и через 4 недели после лечения, точки соединены сплошной линией; на **ФИГ. 26В** показаны те же данные, что и на **ФИГ. 26А**, но в случае сравнения эффективности в Т-образном лабиринте между различными группами лечения через 2 недели после лечения; и на **ФИГ. 26С** показаны те же данные, что и на **ФИГ. 26А**, но в случае сравнения эффективности в Т-образном лабиринте между различными группами лечения через 4 недели после лечения. Однофакторный дисперсионный анализ и анализ с применением апостериорного точного критерия Фишера. Данные представлены как среднее $\pm$ С.О.С.

[035] На **ФИГ. 27** представлена кинетика занятости рецепторов PD-L1 на Т-клетках CD3⁺, выделенных из крови, шейных лимфатических узлов, паховых лимфатических узлов и хориоидного сплетения (CP) мышей C57BL/6J дикого типа через 3 дня после однократной инъекции варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) или антитела изотипического

контроля варианта 2-B12 (антитела B12, содержащего замены Fc effector null и H311A IgG1 человека) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[036] На **ФИГ. 28А-Н** представлено действие варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) или антитела изотипического контроля варианта 2-B12 (антитела B12, содержащего замены Fc effector null и H311A IgG1 человека) на пространственное обучение и память у мышей DM-hTAU, при этом на **ФИГ. 28А** представлен план эксперимента, где черными стрелками указаны моменты проведения лечения, красными стрелками указаны моменты взятия крови и сбора тканей, а на изображениях указаны моменты оценки когнитивного функционирования с использованием теста в Т-образном лабиринте; на **ФИГ. 28В** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через две недели после первого проведения лечения у мышей DM-hTAU либо варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антитела изотипического контроля, одновременно с однопметными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; н/з указывает на незначимые отличия, $***P < 0,001$); на **ФИГ. 28С** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через четыре недели после первого проведения лечения у мышей DM-hTAU либо варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антитела изотипического контроля, одновременно с однопметными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $***P < 0,001$); на **ФИГ. 28D** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через четыре недели после второго проведения лечения у мышей DM-hTAU либо вариантом 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антителом изотипического контроля, одновременно с однопметными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $***P < 0,001$); на **ФИГ. 28Е** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через две недели после третьего проведения лечения у мышей DM-hTAU либо вариантом 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антителом изотипического контроля, одновременно с однопметными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $***P < 0,001$); на **ФИГ. 28F** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через четыре недели после третьего проведения лечения у мышей DM-hTAU либо вариантом антитела 2-ATZ (Fc effector null-H311A), либо антителом изотипического контроля, одновременно с однопметными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $***P < 0,001$); на **ФИГ. 28G** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через шесть недель после третьего проведения лечения у мышей DM-hTAU либо вариантом 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антителом

изотипического контроля, одновременно с однопометными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $**P < 0,01$, $***P < 0,001$); и на **ФИГ. 28Н** представлена эффективность в Т-образном лабиринте через восемь недель после третьего проведения лечения у мышей DM-hTAU либо вариантом 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антителом изотипического контроля, одновременно с однопометными животными дикого типа (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $**P < 0,01$, $***P < 0,001$).

[037] На **ФИГ. 29** представлена кинетика занятости рецептора PD-L1 на Т-клетках CD3⁺, выделенных из крови, шейных лимфатических узлов, паховых лимфатических узлов и тканей хориоидного сплетения (CP) мышей DM-hTAU в различные моменты времени после проведения лечения различными дозами варианта 2-ATZ антитела (Fc-эффектор null-H311A) или антитела изотипического контроля варианта 2-B12 (антитело B12, содержащее в Fc-фрагменте замены IgG1 человека с Fc effector null и H311A, соответствующие тем же заменам варианта 2-ATZ) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.).

[038] На **ФИГ. 30** показаны уровни Т-лимфоцитов памяти CD4⁺, экспрессирующих PD-1 (процент клеток PD-1⁺ от общей популяции CD4⁺/CD44⁺) (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $*P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$).

[039] На **ФИГ. 31А-В** представлен относительный уровень агрегированного тау-белка (нормализованный к отрицательному контролю производителя; произвольные единицы) в гиппокампе мышей DM-hTau, при этом на **ФИГ. 31А** представлено количественное определение агрегированного тау-белка, выполненное с помощью ELISA на основе FRET в гиппокампе, иссеченном на 3 и 48 дни после однократной инъекции (планки погрешностей представляют среднее $\pm$ С.О.С.; $*P < 0,05$, $**P < 0,01$, $***P < 0,001$); и на **ФИГ. 31В** представлена корреляция между агрегацией тау-белка в гиппокампах, извлеченных через 2 недели после оценки когнитивного функционирования (4 неделя исследования).

[040] На **ФИГ. 32** показан ФК-профиль модифицированных вариантов антитела против PD-L1 на основе 84G09 в сыворотке крови, взятой у яванских макаков и количественно проанализированной с помощью обратного ИФА ELISA.

[041] На **ФИГ. 33A-D** показана корреляция между занятостью рецептора PD-L1 и концентрацией модифицированных вариантов антитела против PD-L1 на основе 84G09 в сыворотке яванских макаков, при этом на **ФИГ. 33A** показана корреляция между занятостью рецептора PD-L1 и концентрацией в сыворотке варианта 1-G09 антитела (Fc effector null); на **ФИГ. 33B** показана корреляция между занятостью рецептора PD-L1 и концентрацией в сыворотке варианта 2-G09 антитела (Fc effector null-H315A); на **ФИГ. 33C** показана корреляция между занятостью рецептора PD-L1 и концентрацией в сыворотке варианта 3-G09 антитела (Fc effector null-H440Q); и на **ФИГ. 33D** показана корреляция между занятостью рецептора PD-L1 и концентрацией в сыворотке варианта 4-G09 антитела (Fc effector null-H315A + H440Q).

[042] На **ФИГ. 34** показаны фармакодинамические изменения частоты встречаемости эффекторных Т-клеток памяти CD4 с высокой экспрессией PD-1 у яванских макаков, получавших лечение различными модифицированными вариантами антитела против PD-L1 на основе 84G09. Значения представляют собой кратное изменение процентного содержания эффекторных клеток памяти CD4 с высокой экспрессией PD-1, нормированное по исходному уровню (данные представлены как среднее $\pm$ С.О.С.; *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001).

[043] На **ФИГ. 35A-B** показаны фармакодинамические изменения в разных субпопуляциях Т-клеток после лечения вариантом 2-G09 антитела (Fc effector null-H315A), при этом на **ФИГ. 35A** показаны центральные Т-клетки памяти; и на **ФИГ. 35B** показаны эффекторные Т-клетки памяти CD4⁺ (EM), центральные Т-клетки памяти CD4⁺ (CM) и наивные Т-клетки CD4⁺. Данные представлены как среднее $\pm$ С.О.С.; *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.

[044] На **ФИГ. 36A-E** показаны анализы зависимости ответа АЗКЦ от дозы, при этом на **ФИГ. 36A** показан анализ зависимости ответа АЗКЦ от дозы Ритуксана, антитела положительного контроля, выполненный на клетках Raji/CD-20; на **ФИГ. 36B** показан анализ зависимости ответа АЗКЦ от дозы IgG1 человека, антитела отрицательного контроля, выполненный на клетках CHO-K1/PD-L1; на **ФИГ. 36C** показан анализ зависимости ответа АЗКЦ от дозы варианта 2-G09 (Fc effector null-H315A), модифицированного варианта антитела против PD-L1, описанного в настоящем документе, выполненный на клетках CHO-K1/PD-L1; на **ФИГ. 36D** показан анализ зависимости ответа

АЗКЦ от дозы Ритуксана, антитела положительного контроля, выполненный на клетках Raji/CD-20; и на **ФИГ. 36Е** показана кривая зависимости ответа от дозы биоаналога атезолизумаба, коммерчески доступного гуманизированного моноклонального антитела против PD-L1, которое, как известно, лишено связанной с Fc активности АЗКЦ, для клеток CHO-K1/PD-L1.

[045] На **ФИГ. 37А-Д** показан анализ зависимости ответа КЗЦ от дозы, при этом на **ФИГ. 36А** показан анализ КЗЦ зависимости ответа от дозы Ритуксана, антитела положительного контроля, выполненный на клетках Raji/CD-20; на **ФИГ. 36В** показан анализ зависимости ответа КЗЦ от дозы IgG1 человека, антитела отрицательного контроля, выполненный на клетках CHO-K1/PD-L1; на **ФИГ. 36С** показан анализ зависимости ответа КЗЦ от дозы варианта 2-G09 (Fc effector null-H315A), модифицированного варианта антитела против PD-L1, описанного в настоящем документе, выполненный на клетках CHO-K1/PD-L1; и на **ФИГ. 36Д** показан анализ зависимости ответа КЗЦ от дозы биоаналога атезолизумаба, коммерчески доступного гуманизированного моноклонального антитела против PD-L1, которое, как известно, лишено связанной с Fc активности АЗКЦ, выполненный на клетках CHO-K1/PD-L1.

[046] На **ФИГ. 38** показано сравнение двух модифицированных вариантов антитела против PD-L1, варианта 1-ATZ (Fc effector nullFc) и 2-ATZ (Fc effector null-H311A), а также варианта антитела изотипического контроля 2-B12 (антитело B12, содержащее в Fc-фрагменте замены Fc effector nullFc IgG1 человека и H311A, соответствующие тем же заменам варианта 2-ATZ), в отношении выживаемости без диабета после однократной инъекции дозы 1,5 мг/мышь самкам мышей NOD в возрасте 9 недель (*p*-значение = 0,0030).

[047] На **ФИГ. 39** показано сравнение двух модифицированных вариантов антитела против PD-L1, варианта 1-ATZ (Fc effector null) и 2-ATZ (Fc effector null-H311A), а также варианта антитела изотипического контроля 2-B12 (антитело B12, содержащее в Fc-фрагменте замены Fc effector null IgG1 человека и H311A, соответствующие тем же заменам варианта 2-ATZ), в отношении изменения массы тела после однократной инъекции дозы 1,5 мг/мышь самкам мышей NOD в возрасте 9 недель.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[048] Физиологическое проникновение иммунных клеток в ЦНС координируется эпителием хориоидного сплетения (СР) головного мозга. Направленная миграция через СР зависит от передачи сигналов интерферона-гамма (ИФН- γ), которая обусловлена Т-клетками, находящимися на периферии, в том числе в строме СР. В условиях патологии миграция лейкоцитов через СР либо недостаточна, либо даже нарушена. Одним из способов усиления направленной миграции является повышение уровней сигнала ИФН- γ в СР.

[049] Иммунные контрольные точки представляют собой регуляторные пути, обеспечивающие поддержание системного иммунного гомеостаза и иммунологической толерантности. Без ограничения какой-либо теорией, избирательная блокада иммунных контрольных точек реактивирует системный ИФН- γ -зависимый каскад иммунологических ответов, подавленных вследствие патологических состояний. Усиленная передача сигнала ИФН- γ приводит к повышению уровней мигрирующих молекул лейкоцитов, экспрессируемых СР, и, в свою очередь, к миграции лейкоцитов через эпителий хориоидного сплетения на территорию ЦНС и рекрутингу макрофагов моноцитарного происхождения и других иммунорегуляторных клеток (Т-клеток) в пораженные участки головного мозга. Важно отметить, что этот рекрутинг приводит к комплексному влиянию на функцию головного мозга, включая снижение нагрузки амилоидными бляшками, восстановление иммунологического баланса в паренхиме головного мозга, снижение нейровоспаления, снижение глиоза, снижение синаптической потери, усиление гиппокампального нейрогенеза, усиление защиты нейронов и повышение выживаемости нейронов, что в совокупности приводит к нейропротекции и/или уменьшению когнитивного снижения. Таким образом, блокада иммунных контрольных точек восстанавливает здоровое взаимодействие головного мозга с иммунной системой за счет усиленной сигнализации ИФН- γ , что обеспечивает поддержание функционирования головного мозга и восстановление при патологическом состоянии.

[050] Системный иммунный ответ вызывается путем применения нейтрализующих антител против иммунных контрольных точек, таких как, например, белок 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1), PD-L1 и белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3). При индукции иммунного ответа у животных с развившейся патологией нейродегенеративного заболевания лечение указанными нейтрализующими антителами приводило к иммунологическому ответу, который обеспечивал устранение бляшек амилоида- β (A β) в головном мозге и улучшение

когнитивного функционирования. Таким образом, применение нейтрализующих антител против элементов иммунных контрольных точек приводило к ИФН- γ -зависимому иммунному ответу, который обращал вспять патологическое состояние.

[051] Кроме того, этот иммунный ответ был необходим для мобилизации иммунных клеток в ЦНС посредством пути, который, как было показано, является ИФН- γ -зависимым. В настоящем описании раскрыты эксперименты, которые демонстрируют, что системное однократное введение агента (например, антитела), блокирующего иммунную контрольную точку, в условиях хронических нейродегенеративных заболеваний улучшало когнитивное функционирование, которое зависело от проникновения макрофагов, происходящих из периферических моноцитов, в пораженный головной мозг (см. пример 1). Эти эксперименты дополнительно показывают, что макрофаги моноцитарного происхождения в паренхиме пораженного головного мозга необходимы для устранения локального воспаления и стимулируют локальную фагоцитарную активность, необходимую для удаления продуктов распада клеток и для выведения патологических конформаций неправильно свернутых и агрегированных белков (см. пример 1).

[052] Кроме того, в настоящем описании раскрыты эксперименты, которые показывают не только что непрерывное воздействие нейтрализующих антител против элементов иммунных контрольных точек не являлось необходимым для поддержания благоприятного действия, но и что увеличенное время воздействия таких антител было терапевтически менее эффективным (см. пример 3). Эти результаты показывают, что более высокая эффективность лечения нейродегенеративного заболевания достигается тогда, когда путь иммунной контрольной точки блокируется лишь временно. Это открытие противоречит способам лечения рака, в которых для оптимальной терапевтической эффективности требуется непрерывное воздействие нейтрализующих антител против иммунной контрольной точки.

[053] Временная блокада пути иммунной контрольной точки не только показывает более высокую эффективность при лечении нейродегенеративного заболевания; такое временное воздействие должно также и способствовать снижению риска развития нежелательных эффектов, связанных с иммунной системой, таких как аутоиммунное заболевание. В настоящем описании показано, что у мышей с сахарным диабетом без ожирения (NOD), у которых спонтанно развивается диабет в позднем возрасте, воздействие нейтрализующих

антител против элемента иммунной контрольной точки в молодом возрасте ускоряет появление диабета. Ускорение появления диабета коррелирует с воздействием антитела, при этом чем меньше продолжительность воздействия антитела, тем ниже частота появления диабета в молодом возрасте (см. пример 9).

[054] Обнаружение того, что рекрутинг периферических иммунных клеток через гематоликворный барьер (BCSFB) в головной мозг и временное воздействие нейтрализующих антител являются необходимыми и ключевыми факторами обращения вспять патологического состояния головного мозга, демонстрирует, что антитела против иммунных контрольных точек, требующиеся для достижения наиболее безопасного и наиболее эффективного результата при нейродегенеративном заболевании, должны обладать конкретным набором характеристик, которые отличаются от характеристик антител против иммунных контрольных точек, требуемых для лечения рака, и даже противоположны им.

[055] Например, антитела против иммунной контрольной точки с оптимальной терапевтической эффективностью при нейродегенеративном заболевании должны представлять собой антитело, которое не обладает цитотоксической активностью. Типичное полноразмерное антитело содержит кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина (Fc). Среди прочего, Fc-область опосредует надлежащее связывание антитела с соответствующим Fc-рецептором, которое инициирует некоторые физиологические эффекты, включая лизис клеток-мишеней, поверхностные мембранные антигены которых связываются антителом. Этот механизм лизиса, который называют антителозависимой клеточной цитотоксичностью (АЗКЦ), комплемент-зависимой цитотоксической активностью (КЗЦ) или антителозависимым клеточным фагоцитозом (АЗКФ), является частью гуморального иммунного ответа, необходимого для ограничения и сдерживания инфекции. Однако, поскольку рекрутинг периферических иммунных клеток необходим для инициирования реактивации системного ИФН- γ -зависимого каскада иммунологических ответов, то антитела против иммунных контрольных точек, обладающие эффекторной активностью Fc, являются нежелательными, поскольку такая лизирующая активность будет приводить к разрушению периферических иммунных клеток с истощением популяции клеток, требующихся для активации хорионидного сплетения, а также клеток, требующихся для рекрутинга в головной мозг. Таким образом, антитело против элемента иммунной контрольной точки, не обладающее эффекторной функцией Fc,

имело бы предпочтительную характеристику при применении в терапии для лечения нейрогенеративного заболевания. Однако в контексте лечения рака цитотоксическая активность может быть благоприятной, поскольку целью иммунотерапии рака является эрадикация опухолевых клеток, и поэтому лизис раковых клеток-мишеней является весьма желательным.

[056] В качестве другого примера, антитела против иммунной контрольной точки с оптимальной терапевтической эффективностью при нейродегенеративном заболевании должны представлять собой антитело, которое может быть быстро выведено из организма, то есть имеющее повышенную скорость выведения. Как обсуждалось выше, в настоящем описании показано, что временная блокада пути иммунной контрольной точки демонстрирует более высокую эффективность при лечении нейродегенеративного заболевания по сравнению с непрерывным воздействием антитела. Кроме того, непрерывное воздействие антитела повышает риск развития аутоиммунного ответа. Таким образом, антитело против элемента иммунной контрольной точки, которое способно опосредовать эффективный ответ, но затем может быть удалено из организма так, что это позволило бы избежать вредных эффектов от непрерывного воздействия этого антитела, имело бы предпочтительную характеристику с точки зрения применения в терапии для лечения нейрогенеративного заболевания.

[057] В настоящем описании раскрыто модифицированное моноклональное антитело против PD-L1, которое лишено эффекторной функции, связанной с Fc, и имеет повышенную скорость выведения, присущую модифицированному антителу против PD-L1, сохраняя при этом терапевтическую эффективность в отношении изменения течения нейродегенеративного заболевания (примеры 4-8). Помимо этого, в настоящем описании раскрыты способы лечения и варианты применения, в которых используют схему введения раскрытого антитела против PD-L1, обеспечивающую присутствие указанного антитела только в течение определенного периода времени, а затем достаточное выведение из организма для обеспечения сохранения эффективности лечения (примеры 1-9).

[058] Аспекты настоящего раскрытия включают, в том числе, модифицированное антитело против PD-L1. Модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может представлять собой типичную полноразмерную молекулу иммуноглобулина, состоящую из двух тяжелых цепей иммуноглобулина (Ig) и двух легких

цепей Ig. Такие антитела содержат антигенсвязывающий фрагмент (Fab) и кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина (Fc). Предпочтительным модифицированным антителом против PD-L1, раскрытым в настоящем документе, является гуманизированное антитело против PD-L1 или антитело человека против PD-L1; более предпочтительным модифицированным антителом против PD-L1, раскрытым в настоящем документе, является гуманизированное антитело IgG против PD-L1 или антитело IgG человека против PD-L1; еще более предпочтительным модифицированным антителом против PD-L1, раскрытым в настоящем документе, является гуманизированное антитело IgG1 против PD-L1 или антитело IgG1 человека против PD-L1. Модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, обладает антагонистической или инактивирующей активностью, предпочтительно нейтрализующей активностью.

[059] Антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, также может представлять собой вариант полноразмерного антитела при условии, что этот вариант проявляет желаемую биологическую активность, раскрытую в настоящем документе, то есть лишено эффекторной функции, связанной с Fc, и имеет повышенную скорость выведения, присущую модифицированному антителу против PD-L1, сохраняя при этом терапевтическую эффективность в отношении изменения течения нейродегенеративного заболевания. Например, фрагмент антитела против PD-L1, раскрытый в настоящем документе, может содержать легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, и тяжелую цепь, содержащую только домены CH2 и CH3. Подходящие фрагменты антитела против PD-L1, раскрытые в настоящем документе, описаны, например, в источниках: Holliger, P., and Hudson, P.J., Engineered antibody fragments and the rise of single domains. *Nat. Biotechnol.* 23: 1126–1136 (2005); Cuesta, A.M., Sainz-Pastor, N., Bonet, J., Oliva, B., and Alvarez-Vallina, L., Multivalent antibodies: when design surpasses evolution. *Trends Biotechnol.* 28: 355–362 (2010); и Nelson, A.L., Antibody fragments: hope and hype. *MAbs* 2, 77–83 (2010), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Общее описание структуры антител и их связывающих антигенные соединения фрагментов см., например, в источниках: Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); Borrabeck, *Antibody Engineering*, 2d ed. (Oxford University Press 1995), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Примеры вариантов модифицированного антитела против PD-L1,

раскрытых в настоящем документе, включают, без ограничения, фрагмент модифицированного антитела против PD-L1, одноцепочечный вариант модифицированного антитела против PD-L1. Антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, также включает сконструированные методами молекулярной инженерии антитела, такие как, например, димер, мультимер, полиспецифическое антитело, гуманизированное антитело, антитело человека, химерное антитело, бифункциональное антитело или трифункциональное антитело.

[060] Полноразмерные антитела против PD-L1 представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины с молекулярной массой примерно 150000 дальтон, состоящие из двух идентичных тяжелых (H) цепей иммуноглобулина и двух идентичных легких (L) цепей иммуноглобулина. Каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью посредством одной ковалентной дисульфидной связи, тогда как число дисульфидных связей в тяжелых цепях варьирует среди иммуноглобулинов различных изотипов. Каждая тяжелая и легкая цепь также содержит регулярно расположенные внутрицепочечные дисульфидные мостики, тогда как каждая легкая цепь содержит переменный домен на N-конце, за которым следует единственный константный домен.

[061] Существует пять типов тяжелых цепей иммуноглобулинов млекопитающих: гамма (γ), дельта (δ), альфа (α), мю (μ) и эпсилон (ϵ), каждый из которых определяет класс иммуноглобулинов: IgG, IgD, IgA, IgM и IgE, соответственно. Тяжелые цепи IgG и IgA содержат приблизительно 450 аминокислот. Тяжелые цепи IgM и IgE содержат приблизительно 550 аминокислот. Каждая тяжелая цепь содержит константную область и переменную область. Константная область одинакова для всех иммуноглобулинов одного и того же класса, но различается у разных классов. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область, содержащую переменный домен (VH) на N-конце, за которым следует константная область, содержащая ряд константных доменов. Тяжелые цепи IgG, IgD и IgA содержат константную область, состоящую из трех tandemных иммуноглобулиновых доменов (CH1, CH2 и CH3), и содержат шарнирную область для придания дополнительной гибкости. Тяжелые цепи IgM и IgE содержат константную область, состоящую из четырех tandemных иммуноглобулиновых доменов (CH1, CH2, CH3 и CH4). Переменная область тяжелой цепи различна для разных В-клеток, но одинакова для всех иммуноглобулинов, продуцируемых одними и теми же В-клеткой или клоном В-клетки. Переменный домен состоит из единственного иммуноглобулинового домена.

[062] Существует два типа легких цепей иммуноглобулинов млекопитающих: цепь каппа (κ) и цепь лямбда (λ). Класс лямбда включает четыре подтипа $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$ и $\lambda 4$. В типичном антителе присутствует только один тип легкой цепи, таким образом, две легкие цепи отдельного антитела идентичны. Длина легкой цепи составляет приблизительно от 211 до 217 аминокислот. Каждая легкая цепь состоит из двух tandemных иммуноглобулиновых доменов, переменного домена (VL) на N-конце, за которым следует константный домен. Переменный домен важен для связывания антигена, а константный домен определяет тип легкой цепи, то есть каппа или лямбда. Константный домен легкой цепи выровнен с первым константным доменом тяжелой цепи, а переменный домен легкой цепи выровнен с переменным доменом тяжелой цепи. Считается, что конкретные аминокислотные остатки образуют контактную поверхность между переменными доменами легкой цепи и тяжелой цепи.

[063] Полный сайт распознавания антигена и связывания антигена содержится внутри переменных доменов антитела. Этот сайт содержит димер одного переменного домена тяжелой цепи (VH) и одного переменного домена легкой цепи (VL), которые прочно связаны нековалентными связями. Каждый домен содержит четыре каркасные области (FR), которые в основном имеют β -складчатую конфигурацию и соединены тремя гиперпеременными областями, которые образуют петли, соединяющие области β -складчатой структуры, а в некоторых случаях образующие ее часть. Каждая гиперпеременная область содержит аминокислотную последовательность, соответствующую области, определяющей комплементарность (CDR). В совокупности, описанная структура представляет собой трехмерную конфигурацию шести областей CDR, которые определяют антигенсвязывающий сайт на поверхности димера VH-VL, обеспечивающий специфичность связывания антигена. См., например, источники: Cyrus Chothia, et al., Conformations of Immunoglobulin Hypervariable Regions, *Nature* 342(6252): 877-883 (1989); Elvin A. Kabat, et al Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Константные домены антитела не участвуют непосредственно в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности.

[064] Антиген-мишень обычно содержит один или более сайтов связывания, также называемых эпитопами, которые распознаются образуемым CDR антигенсвязывающим сайтом. «Эпитоп» является синонимом «антигенной детерминанты» и относится к сайту на антигене-мишени, таком как, например, пептид, полисахарид или липидсодержащая молекула, способном специфично связываться с иммуноглобулином или Т-клеточным рецептором, или иным образом взаимодействовать с молекулой. Каждое антитело, которое специфично связывается с иным эпитопом, имеет иную структуру. Таким образом, один антиген может быть распознан более чем одним антителом.

[065] Модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может представлять собой поликлональное антитело или моноклональное антитело. Поликлональные антитела относятся к гетерогенной популяции молекул антител, которая содержит по меньшей мере два вида антител, способных связываться с конкретным антигеном. По определению, поликлональное антитело содержит по меньшей мере два различных антитела, которые связываются с по меньшей мере двумя различными эпитопами. Моноклональные антитела относятся к по существу гомогенной популяции молекул антител, которые содержат только один вид антител, способных связывать конкретный антиген, то есть отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. По определению, моноклональное антитело связывается с единственным эпитопом. Моноклональные антитела высокоспецифичны, поскольку направлены против единственного антигенного сайта. В дополнение к специфичности, моноклональные антитела являются предпочтительными с той точки зрения, что они могут быть синтезированы без примесей других антител. Определение «моноклональное» указывает на то, что антитело получено из по существу гомогенной популяции антител, и не подразумевает обязательное получение антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью метода гибридомы, впервые описанного в источнике: Kohler et al (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены с помощью методов рекомбинантной ДНК (см., например, патент США № 4816567; патент США № 5807715). Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с использованием методик, описанных в источниках: Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks et al (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597.

[066] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H) и/или переменный домен легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1 или его фрагменте. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H) и/или переменный домен легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, присутствующий в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать переменный домен тяжелой цепи (V_H) и/или переменный домен легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, имеющим идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать переменный домен тяжелой цепи (V_H) и/или переменный домен легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, имеющим идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать переменный домен тяжелой цепи (V_H) и/или переменный домен легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, содержащим, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 смежные и/или несмежные аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать переменный домен

тяжелой цепи (V_H) и/или вариабельный домен легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, содержащим, например, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до примерно 3, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1.

[067] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий SEQ ID NO: 2. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, имеющую идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, имеющую идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1.

[068] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей

мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9, не более 10, не более 11 или не более 12 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 1 до 11, от 1 до 12, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 2 до 11, от 2 до 12, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11, от 3 до 12, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 4 до 11, от 4 до 12, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 5 до 11, от 5 до 12, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 6 до 11, от 6 до 12, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 7 до 11, от 7 до 12, от 8 до 9, от 8 до 10, от 8 до 11, от 8 до 12, от 9 до 10, от 9 до 11, от 9 до 12, от 10 до 11, от 10 до 12 или от 11 до 12 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1.

[069] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таким как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9, не более 10, не более 11, или не более 12 несмежных аминокислотных делеций,

добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 1 до 11, от 1 до 12, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 2 до 11, от 2 до 12, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11, от 3 до 12, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 4 до 11, от 4 до 12, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 5 до 11, от 5 до 12, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 6 до 11, от 6 до 12, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 7 до 11, от 7 до 12, от 8 до 9, от 8 до 10, от 8 до 11, от 8 до 12, от 9 до 10, от 9 до 11, от 9 до 12, от 10 до 11, от 10 до 12 или от 11 до 12 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1.

[070] В другом варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), который может избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, имеющей идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно

97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), который может избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, имеющей идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), который может избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, содержащей, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 смежные и/или несмежные аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), который может избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, содержащей, например, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до примерно 3, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1.

[071] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 3 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 4 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1,

раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать область CDR1 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 3 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 4 (система нумерации Kabat).

[072] В другом аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR2 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 5 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 6 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать область CDR2 переменного домена тяжелой цепи (V_H), раскрытую в настоящем документе, содержащую 1 или 2 аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с SEQ ID NO: 5 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 6 (система нумерации Kabat).

[073] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 7 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 8 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 7 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 8 (система нумерации Kabat).

[074] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 3 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 4 (система нумерации Kabat), область CDR2 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 5 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 6 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 7 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 8 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации

модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать область CDR1 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 3 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 4 (система нумерации Kabat), область CDR2 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую 1 или 2 аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с SEQ ID NO: 5 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 6 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 7 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 8 (система нумерации Kabat).

[075] В другом варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые избирательно связывают эпитоп, раскрытый в настоящем документе. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые избирательно связывают эпитоп, присутствующий в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1.

[076] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий SEQ ID NO: 9. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий последовательность, имеющую идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таким как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий

последовательность, имеющую идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1.

[077] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9 или не более 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 8 до 9, от 8 до 10 или от 9 до 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1.

[078] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9 или не более 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 8 до 9, от 8 до 10 или от 9 до 10 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9, и представляет собой функциональное антитело, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, таком как PD-L1, представленный в SEQ ID NO: 1.

[079] В другом варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против

PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в последовательности, имеющей идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в последовательности, имеющей идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в последовательности, содержащей, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 смежные и/или несмежные аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), который избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в последовательности, содержащей, например, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до примерно 3, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1.

[080] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 10 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 11 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_H), который может содержать область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 10 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 11 (система нумерации Kabat).

[081] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR2 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 12 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 13 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_H), который может содержать область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 13 (система нумерации Kabat).

[082] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 14 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 15 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_H), который может содержать область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 14 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 15 (система нумерации Kabat).

[083] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID

NO: 10 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 11 (система нумерации Kabat), область CDR2 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 12 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 13 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 14 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 15 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен легкой цепи (V_H), который может содержать область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 10 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 11 (система нумерации Kabat), область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 13 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 14 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 15 (система нумерации Kabat).

[084] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий SEQ ID NO: 2, и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий SEQ ID NO: 9. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, имеющую идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 2, и переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, имеющую идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 9. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность,

имеющую идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 2, и вариабельный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, имеющую идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью SEQ ID NO: 9.

[085] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9, не более 10, не более 11 или не более 12 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и вариабельный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9 или не более 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 1 до 11, от 1 до 12, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 2 до 11, от 2 до 12, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11, от 3 до 12, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до

8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 4 до 11, от 4 до 12, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 5 до 11, от 5 до 12, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 6 до 11, от 6 до 12, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 7 до 11, от 7 до 12, от 8 до 9, от 8 до 10, от 8 до 11, от 8 до 12, от 9 до 10, от 9 до 11, от 9 до 12, от 10 до 11, от 10 до 12 или от 11 до 12 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 8 до 9, от 8 до 10 или от 9 до 10 смежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9.

[086] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9, не более 10, не более 11 или не более 12 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9 или не более 10 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до

8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 1 до 11, от 1 до 12, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 2 до 11, от 2 до 12, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 3 до 11, от 3 до 12, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 4 до 11, от 4 до 12, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 5 до 11, от 5 до 12, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 6 до 11, от 6 до 12, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 7 до 11, от 7 до 12, от 8 до 9, от 8 до 10, от 8 до 11, от 8 до 12, от 9 до 10, от 9 до 11, от 9 до 12, от 10 до 11, от 10 до 12 или от 11 до 12 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 2, и переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать последовательность, содержащую, например, от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 1 до 6, от 1 до 7, от 1 до 8, от 1 до 9, от 1 до 10, от 2 до 3, от 2 до 4, от 2 до 5, от 2 до 6, от 2 до 7, от 2 до 8, от 2 до 9, от 2 до 10, от 3 до 4, от 3 до 5, от 3 до 6, от 3 до 7, от 3 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, от 4 до 5, от 4 до 6, от 4 до 7, от 4 до 8, от 4 до 9, от 4 до 10, от 5 до 6, от 5 до 7, от 5 до 8, от 5 до 9, от 5 до 10, от 6 до 7, от 6 до 8, от 6 до 9, от 6 до 10, от 7 до 8, от 7 до 9, от 7 до 10, от 8 до 9, от 8 до 10 или от 9 до 10 несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с SEQ ID NO: 9.

[087] В другом варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые избирательно связываются с эпитопом, присутствующим в PD-L1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые избирательно связываются с эпитопом, присутствующим в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые могут избирательно связываться с эпитопом,

присутствующим в последовательности, имеющей идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые могут избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, имеющей идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые могут избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, содержащей, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 смежные и/или несмежные аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1, область CDR2 и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), которые могут избирательно связываться с эпитопом, присутствующим в последовательности, содержащей, например, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до

примерно 3, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1.

[088] В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), содержащий область CDR1 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 3 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 4 (система нумерации Kabat), область CDR2 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 5 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 6 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую SEQ ID NO: 7 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 8 (система нумерации Kabat), и переменный домен легкой цепи (V_L), содержащий область CDR1 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 10 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 11 (система нумерации Kabat), область CDR2 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 12 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 13 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую SEQ ID NO: 14 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 15 (система нумерации Kabat). В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит переменный домен тяжелой цепи (V_H), который может содержать область CDR1 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 3 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 4 (система нумерации Kabat), область CDR2 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую 1 или 2 аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с SEQ ID NO: 5 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 6 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена тяжелой цепи (V_H), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 7 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 8 (система нумерации Kabat), и переменный домен легкой цепи (V_L), который может содержать область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 10 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 11 (система нумерации Kabat), область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую одну аминокислотную делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 13 (система нумерации Kabat), и область CDR3 переменного домена легкой цепи (V_L), содержащую одну аминокислотную

делецию, добавление и/или замену по сравнению с SEQ ID NO: 14 (база данных IMGT) или SEQ ID NO: 15 (система нумерации Kabat).

[089] В другом варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, раскрытую в настоящем документе, и константную область легкой цепи. В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь каппа, содержащую переменную область легкой цепи, раскрытую в настоящем документе, и константную область легкой цепи. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь каппа, содержащую переменную область легкой цепи, раскрытую в настоящем документе, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 25.

[090] В другом аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь ламбда, содержащую переменную область легкой цепи, раскрытую в настоящем документе, и константную область легкой цепи. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь ламбда, содержащую переменную область легкой цепи, раскрытую в настоящем документе, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит легкую цепь ламбда, представленную в SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.

[091] В одном из вариантов реализации антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H), который не обладает эффекторной функцией F_c . В другом варианте реализации антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H),

который не обладает цитотоксичностью. В аспектах этого варианта реализации антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H), который не способен обеспечивать антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), комплемент-зависимую цитотоксическую активность (КЗЦ) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ). В аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H), не обладающий эффекторной функцией Fc, представляет собой иммуноглобулин IgG. В других аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H), не обладающий эффекторной функцией Fc, который представляет собой иммуноглобулин IgG, представляет собой иммуноглобулин IgG1, иммуноглобулин IgG2, иммуноглобулин IgG3 или иммуноглобулин IgG4.

[092] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, не обладающий цитотоксичностью, который содержит 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении L239, L240, K327 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, W или Y в положении L239, аминокислотную замену A, C, D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, W или Y в положении L240, аминокислотную замену A, C, D, F, G, H, I, L, M, N, P, S, T, V, W или Y в положении K327 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого

варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену A, C, W или Y в положении L239, аминокислотную замену A, C, W или Y в положении L240, аминокислотную замену A, D, G, H, M, N, P, S или T в положении K327 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В дополнительных аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит аминокислотную замену A в положении L239 (L239A), аминокислотную замену A в положении L240 (L240A), аминокислотную замену A в положении K327 (K327A) или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, который не обладает цитотоксичностью или обладает сниженной цитотоксичностью и представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.

[093] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, не обладающий цитотоксичностью, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении V236, A237, K323 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют

цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, W или Y в положении V236, аминокислотную замену C, D, E, F, H, I, K, M, N, L, P, Q, R, V, Y или W в положении A237, аминокислотную замену A, C, D, F, G, H, I, L, M, N, P, S, T, V, W или Y в положении K323 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A, C, F, T или Y в положении V236, аминокислотную замену C, E, I, K, M, L, P, Q, R или V в положении A237, аминокислотную замену A, D, G, H, M, N, P, S или T в положении K323 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В дополнительных аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A в положении V236 (V236A), аминокислотную замену L в положении A237 (A237L), аминокислотную замену A в положении K323 (K323A) или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A в положении V236 (V236A), аминокислотную замену A в положении K323 (K323A) или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность.

[094] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, не обладающий цитотоксичностью, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе,

может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в нижней шарнирной области и/или N-концевой половине домена CH2, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении F/V236, L/A/E237, K324 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, W или Y в положении V236, аминокислотную замену A, C, D, E, G, H, I, K, N, P, Q, R, S, T или V в положении F236, аминокислотную замену A, C, D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T, W или Y в положении L237, аминокислотную замену C, D, E, F, H, I, K, M, N, L, P, Q, R, V, Y или W в положении A237, аминокислотную замену A, C, F, G, H, I, L, M, N, P, R, S, T, V, W или Y в положении E237, аминокислотную замену A, C, D, F, G, H, I, L, M, N, P, S, T, V, W или Y в положении K324 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A, C, F, T или Y в положении V236, аминокислотную замену C, I или V в положении F236, аминокислотную замену A, C, W или Y в положении L237, аминокислотную замену C, E, I, K, M, L, P, Q, R или V в положении A237, аминокислотную замену A, H, N, P, R, S или T в положении E237, аминокислотную замену A, D, G, H, M, N, P, S или T в положении K324 или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность. В дополнительных аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53,

который может содержать аминокислотную замену А в положении V236 (V236A), аминокислотную замену I в положении F236 (F236I), аминокислотную замену А в положении L237 (L237A), аминокислотную замену L в положении A237 (A237L), аминокислотную замену А в положении E237 (E237A), аминокислотную замену А в положении K324 (K324A) или любую их комбинацию, которые снижают или устраняют цитотоксичность.

[095] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H), содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые способствуют более быстрому выведению модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности (немодифицированным референсным антителом против PD-L1). Применительно ко всем вариантам реализации более быстрое выведение относится к одному или обоим из (i) выведения большего количества модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, за один и тот же заданный период времени по сравнению с немодифицированным референсным антителом против PD-L1; и (ii) выведения по существу всего количества модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, за меньший период времени по сравнению с немодифицированным референсным антителом против PD-L1. Соответственно, в течение заданного периода времени скорость выведения (количество антитела, выведенного в течение заданного периода времени) увеличивается на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с немодифицированным референсным антителом против PD-L1. Кроме того, заданный период времени подходящим образом начинается в момент введения антитела или вскоре после него и может иметь продолжительность 30 часов, 36 часов или 42 часа. Модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может быть по существу полностью выведено в течение периода времени, который уменьшен по сравнению периодом времени, необходимым для выведения по существу всего количества немодифицированного референсного антитела против PD-L1, при этом указанный период подходящим образом уменьшен на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по

меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с таковым для немодифицированного референсного антитела против PD-L1. В аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H), содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, представляет собой иммуноглобулин IgG. В других аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG, содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, представляет собой иммуноглобулин IgG1, иммуноглобулин IgG2, иммуноглобулин IgG3 или иммуноглобулин IgG4.

[096] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[097] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H)

иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H315, H440 или обоих положениях, которые способствуют более быстрому выведению модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H315, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H315, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит аминокислотную замену A в положении H315 (H315A), аминокислотную замену Q в положении H440 (H440Q) или любую их комбинацию, которые способствуют более

быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440.

[098] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, не более чем 10%, не более чем 25%, не более чем 50%, не более чем 75%, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 100%, от примерно 25% до примерно 150%, от примерно 25% до примерно 200%, от примерно 25% до примерно 250%, от примерно 25% до примерно 300%, от примерно 25% до примерно 350%, от примерно 25% до примерно 400%, от примерно 25% до примерно 450%, от

примерно 25% до примерно 500%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 150%, от примерно 50% до примерно 200%, от примерно 50% до примерно 250%, от примерно 50% до примерно 300%, от примерно 50% до примерно 350%, от примерно 50% до примерно 400%, от примерно 50% до примерно 450%, от примерно 50% до примерно 500%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q.

[099] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, примерно 1 дня, примерно 2 дней, примерно 3 дней, примерно 4 дней, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный

в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[100] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же

аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[101] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H315, H440 или обоих положениях, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H315, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H315, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому

выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену А в положении H315 (H315A), аминокислотную замену Q в положении H440 (H440Q) или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440.

[102] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, не более чем 25%, не более чем 50%, не более чем 75%, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем

документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 100%, от примерно 25% до примерно 150%, от примерно 25% до примерно 200%, от примерно 25% до примерно 250%, от примерно 25% до примерно 300%, от примерно 25% до примерно 350%, от примерно 25% до примерно 400%, от примерно 25% до примерно 450%, от примерно 25% до примерно 500%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 150%, от примерно 50% до примерно 200%, от примерно 50% до примерно 250%, от примерно 50% до примерно 300%, от примерно 50% до примерно 350%, от примерно 50% до примерно 400%, от примерно 50% до примерно 450%, от примерно 50% до примерно 500%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q.

[103] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, примерно 1 дня, примерно 2 дней, примерно 3 дней, примерно 4 дней, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других

аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[104] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один

и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[105] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H312, H437 или обоих положениях, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H312, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L,

M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H437 или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H312, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H437 или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A в положении H312 (H312A), аминокислотную замену Q в положении H437 (H437Q) или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437.

[106] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1,

раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, не более чем 25%, не более чем 50%, не более чем 75%, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют более быстрому выведению за один и тот же период времени модифицированного антитела против PD-L1 на, например, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 100%, от примерно 25% до примерно 150%, от примерно 25% до примерно 200%, от примерно 25% до примерно 250%, от примерно 25% до примерно 300%, от примерно 25% до примерно 350%, от примерно 25% до примерно 400%, от примерно 25% до примерно 450%, от примерно 25% до примерно 500%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 150%, от примерно 50% до примерно 200%, от примерно 50% до примерно 250%, от примерно 50% до примерно 300%, от примерно 50% до примерно 350%, от примерно 50% до примерно 400%, от примерно 50% до примерно 450%, от примерно 50% до примерно 500%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно

250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q.

[107] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, примерно 1 дня, примерно 2 дней, примерно 3 дней, примерно 4 дней, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, по меньшей мере 1 дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые способствуют выведению модифицированного антитела против PD-L1 в течение, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно

4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней, или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[108] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H), содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности. В аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H), содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, представляет собой иммуноглобулин IgG. В других аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG, содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, представляет собой иммуноглобулин IgG1, иммуноглобулин IgG2, иммуноглобулин IgG3 или иммуноглобулин IgG4.

[109] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, содержащий 1, 2,

3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[110] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H315, H440 или обоих положениях, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H315, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H315, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении

H440 или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит аминокислотную замену А в положении H315 (H315A), аминокислотную замену Q в положении H440 (H440Q) или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440.

[111] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, не более чем 25%, не более чем 50%, не более чем 75%, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO:

40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 100%, от примерно 25% до примерно 150%, от примерно 25% до примерно 200%, от примерно 25% до примерно 250%, от примерно 25% до примерно 300%, от примерно 25% до примерно 350%, от примерно 25% до примерно 400%, от примерно 25% до примерно 450%, от примерно 25% до примерно 500%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 150%, от примерно 50% до примерно 200%, от примерно 50% до примерно 250%, от примерно 50% до примерно 300%, от примерно 50% до примерно 350%, от примерно 50% до примерно 400%, от примерно 50% до примерно 450%, от примерно 50% до примерно 500%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q.

[112] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, примерно 1 день, примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период

полужизни, например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[113] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, примерно 30 часов, примерно 32 часа, примерно 34 часа, примерно 36 часов, примерно 38 часов, примерно 40 часов, примерно 42 часа, примерно 44 часа, примерно 46 часов или примерно 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни,

например, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 34 часа, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 42 часа, по меньшей мере 44 часа, по меньшей мере 46 часов или по меньшей мере 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, не более 30 часов, не более 32 часов, не более 34 часов, не более 36 часов, не более 38 часов, не более 40 часов, не более 42 часов, не более 44 часов, не более 46 часов или не более 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, от примерно 30 часов до примерно 36 часов, от примерно 30 часов до примерно 42 часов, от примерно 30 часов до примерно 48 часов, от примерно 32 часов до примерно 36 часов, от примерно 32 часов до примерно 42 часов, от примерно 32 часов до примерно 48 часов, от примерно 34 часов до примерно 36 часов, от примерно 34 часов до примерно 42 часов, от примерно 34 часов до примерно 48 часов, от примерно 36 часов до примерно 42 часов, от примерно 36 часов до примерно 48 часов или от примерно 42 часов до примерно 48 часов.

[114] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом

против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[115] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H311, H436 или в обоих положениях, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H311 и H436. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H311, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H436 или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H311 и H436. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H311, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H436 или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом

против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H311 и H436. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A в положении H311 (H311A), аминокислотную замену Q в положении H436 (H436Q) или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H311 и H436.

[116] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, не более чем 25%, не более чем 50%, не более чем 75%, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию,

которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 100%, от примерно 25% до примерно 150%, от примерно 25% до примерно 200%, от примерно 25% до примерно 250%, от примерно 25% до примерно 300%, от примерно 25% до примерно 350%, от примерно 25% до примерно 400%, от примерно 25% до примерно 450%, от примерно 25% до примерно 500%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 150%, от примерно 50% до примерно 200%, от примерно 50% до примерно 250%, от примерно 50% до примерно 300%, от примерно 50% до примерно 350%, от примерно 50% до примерно 400%, от примерно 50% до примерно 450%, от примерно 50% до примерно 500%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q.

[117] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, примерно 1 день, примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, по

меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[118] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, примерно 30 часов, примерно 32 часа, примерно 34 часа, примерно 36 часов, примерно 38 часов, примерно 40 часов, примерно 42 часа, примерно 44 часа, примерно 46 часов или примерно 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47

или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 34 часа, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 42 часа, по меньшей мере 44 часа, по меньшей мере 46 часов или по меньшей мере 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, не более 30 часов, не более 32 часов, не более 34 часов, не более 36 часов, не более 38 часов, не более 40 часов, не более 42 часов, не более 44 часов, не более 46 часов или не более 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, от примерно 30 часов до примерно 36 часов, от примерно 30 часов до примерно 42 часов, от примерно 30 часов до примерно 48 часов, от примерно 32 часов до примерно 36 часов, от примерно 32 часов до примерно 42 часов, от примерно 32 часов до примерно 48 часов, от примерно 34 часов до примерно 36 часов, от примерно 34 часов до примерно 42 часов, от примерно 34 часов до примерно 48 часов, от примерно 36 часов до примерно 42 часов, от примерно 36 часов до примерно 48 часов или от примерно 42 часов до примерно 48 часов.

[119] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен,

расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[120] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают период полужизни антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H312, H437 или обоих положениях, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H312, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H437 или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену C,

D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H312, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H437 или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A в положении H312 (H312A), аминокислотную замену Q в положении H437 (H437Q) или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437.

[121] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, не более чем 25%, не более чем 50%, не более чем 75%, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим

варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают период полужизни модифицированного антитела против PD-L1 на, например, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 25% до примерно 100%, от примерно 25% до примерно 150%, от примерно 25% до примерно 200%, от примерно 25% до примерно 250%, от примерно 25% до примерно 300%, от примерно 25% до примерно 350%, от примерно 25% до примерно 400%, от примерно 25% до примерно 450%, от примерно 25% до примерно 500%, от примерно 50% до примерно 100%, от примерно 50% до примерно 150%, от примерно 50% до примерно 200%, от примерно 50% до примерно 250%, от примерно 50% до примерно 300%, от примерно 50% до примерно 350%, от примерно 50% до примерно 400%, от примерно 50% до примерно 450%, от примерно 50% до примерно 500%, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q.

[122] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, примерно 1 день, примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней,

примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней, или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[123] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A,

вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, примерно 30 часов, примерно 32 часа, примерно 34 часа, примерно 36 часов, примерно 38 часов, примерно 40 часов, примерно 42 часа, примерно 44 часа, примерно 46 часов или примерно 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, по меньшей мере 30 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 34 часа, по меньшей мере 36 часов, по меньшей мере 38 часов, по меньшей мере 40 часов, по меньшей мере 42 часа, по меньшей мере 44 часа, по меньшей мере 46 часов или по меньшей мере 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, не более 30 часов, не более 32 часов, не более 34 часов, не более 36 часов, не более 38 часов, не более 40 часов, не более 42 часов, не более 44 часов, не более 46 часов или не более 48 часов. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, имеющее период полужизни, например, от примерно 30 часов до примерно 36 часов, от примерно 30 часов до примерно 42 часов, от примерно 30 часов до примерно 48 часов, от примерно 32 часов до примерно 36 часов, от примерно 32 часов до примерно 42 часов, от примерно 32 часов до примерно 48 часов, от примерно 34 часов до примерно 36 часов, от примерно 34 часов до примерно 42 часов, от примерно 34 часов до примерно 48 часов, от примерно 36 часов до примерно 42 часов, от примерно 36 часов до примерно 48 часов или от примерно 42 часов до примерно 48 часов.

[124] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H), содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые уменьшают

взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности. В аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H), содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, представляет собой иммуноглобулин IgG. В других аспектах этого варианта реализации константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG, содержащий варианты аминокислотной последовательности, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, представляет собой иммуноглобулин IgG1, иммуноглобулин IgG2, иммуноглобулин IgG3 или иммуноглобулин IgG4.

[125] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[126] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO:

40, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H315, H440 или обоих положениях, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H315, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H315, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H440 или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит аминокислотную замену A в положении H315 (H315A),

аминокислотную замену Q в положении H440 (H440Q) или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H315 и H440.

[127] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, не более чем 10%, не более чем 20%, не более чем 30%, не более чем 40%, не более чем 50%, не более чем 60%, не более чем 70%, не более чем 80% или не более чем 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 40%, от примерно 10% до примерно 50%, от примерно 10% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 80%, от примерно 10% до примерно 90%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 60%, от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 40%, от

примерно 30% до примерно 50%, от примерно 30% до примерно 60%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 40% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 80%, от примерно 40% до примерно 90%, от примерно 50% до примерно 60%, примерно 50% от примерно 70%, от примерно 50% до примерно 80%, от примерно 50% до примерно 90%, от примерно 60% до примерно 70%, от примерно 60% до примерно 80%, от примерно 60% до примерно 90%, от примерно 70% до примерно 80%, от примерно 70% до примерно 90% или от примерно 80% до примерно 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q.

[128] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG1, представленный в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 или SEQ ID NO: 40, который содержит вариант H315A, вариант H440Q или любую их комбинацию, которые уменьшают

взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H315A и варианта H440Q.

[129] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[130] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47

или SEQ ID NO: 48, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H311, H436 или обоих положениях, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H311 и H436. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H311, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H436 или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H311 и H436. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H311, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H436 или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H311 и H436. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может

содержать аминокислотную замену А в положении Н311 (Н311А), аминокислотную замену Q в положении Н436 (Н436Q) или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях Н311 и Н436.

[131] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант Н311А, вариант Н436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта Н311А и варианта Н436Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант Н311А, вариант Н436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, не более чем 10%, не более чем 20%, не более чем 30%, не более чем 40%, не более чем 50%, не более чем 60%, не более чем 70%, не более чем 80% или не более чем 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта Н311А и варианта Н436Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант Н311А, вариант Н436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 40%, от примерно 10% до примерно 50%, от примерно 10% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 80%, от примерно 10% до примерно 90%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 60%,

от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 50%, от примерно 30% до примерно 60%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 40% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 80%, от примерно 40% до примерно 90%, от примерно 50% до примерно 60%, примерно 50% от примерно 70%, от примерно 50% до примерно 80%, от примерно 50% до примерно 90%, от примерно 60% до примерно 70%, от примерно 60% до примерно 80%, от примерно 60% до примерно 90%, от примерно 70% до примерно 80%, от примерно 70% до примерно 90% или от примерно 80% до примерно 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q.

[132] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500 по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG2, представленный в SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO:

48, который может содержать вариант H311A, вариант H436Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H311A и варианта H436Q.

[133] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, содержащий варианты аминокислотной последовательности в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же вариантов аминокислотной последовательности, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3.

[134] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H)

иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен, расположенных в домене CH2 и/или домене CH3. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную делецию, добавление или замену в положении H312, H437 или обоих положениях, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных делеций, добавлений или замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H312, аминокислотную замену A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V или W в положении H437 или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H312, аминокислотную замену C, D, E, K, Q, R, S, T или W в положении H437 или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может

содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать аминокислотную замену А в положении H312 (H312A), аминокислотную замену Q в положении H437 (H437Q) или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с когнатным рецептором FcRn в большей степени по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим тех же аминокислотных замен в положениях H312 и H437.

[135] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, не более чем 10%, не более чем 20%, не более чем 30%, не более чем 40%, не более чем 50%, не более чем 60%, не более чем 70%, не более чем 80% или не более чем 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 10% до примерно 30%, от примерно 10% до примерно 40%, от примерно 10% до примерно 50%, от

примерно 10% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 80%, от примерно 10% до примерно 90%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 60%, от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 50%, от примерно 30% до примерно 60%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 40% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 80%, от примерно 40% до примерно 90%, от примерно 50% до примерно 60%, примерно 50% от примерно 70%, от примерно 50% до примерно 80%, от примерно 50% до примерно 90%, от примерно 60% до примерно 70%, от примерно 60% до примерно 80%, от примерно 60% до примерно 90%, от примерно 70% до примерно 80%, от примерно 70% до примерно 90% или от примерно 80% до примерно 90% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q.

[136] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 175%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 350%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 450%, по меньшей мере 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, не более чем 100%, не более чем 125%, не более чем 150%, не более чем 175%, не более чем 200%, не более чем 250%, не более чем 300%, не более чем 350%, не более чем 400%, не более чем 450%, не более чем 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим

варианта H312A и варианта H437Q. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может содержать константный домен тяжелой цепи (C_H) иммуноглобулина IgG4, представленный в SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53, который может содержать вариант H312A, вариант H437Q или любую их комбинацию, которые уменьшают взаимодействие модифицированного антитела против PD-L1 с рецептором FcRn на, например, от примерно 100% до примерно 150%, от примерно 100% до примерно 200%, от примерно 100% до примерно 250%, от примерно 100% до примерно 300%, от примерно 100% до примерно 350%, от примерно 100% до примерно 400%, от примерно 100% до примерно 450%, от примерно 100% до примерно 500%, от примерно 150% до примерно 200%, от примерно 150% до примерно 250%, от примерно 150% до примерно 300%, от примерно 150% до примерно 350%, от примерно 150% до примерно 400%, от примерно 150% до примерно 450%, от примерно 150% до примерно 500%, от примерно 200% до примерно 250%, от примерно 200% до примерно 300%, от примерно 200% до примерно 350%, от примерно 200% до примерно 400%, от примерно 200% до примерно 450%, от примерно 200% до примерно 500%, от примерно 250% до примерно 300%, от примерно 250% до примерно 350%, от примерно 250% до примерно 400%, от примерно 250% до примерно 450% или от примерно 250% до примерно 500% по сравнению с антителом против PD-L1, не содержащим варианта H312A и варианта H437Q.

[137] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, имеет период полужизни, например, примерно 1 день, примерно 2 дня, примерно 3 дня, примерно 4 дня, примерно 5 дней, примерно 6 дней или примерно 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, имеет период полужизни, например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней или по меньшей мере 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, имеет период полужизни, например, не более 1 дня, не более 2 дней, не более 3 дней, не более 4 дней, не более 5 дней, не более 6 дней или не более 7 дней. В других аспектах этого варианта реализации антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, имеет период полужизни, например, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до

примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

[138] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 25. В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь лямбда, представленную в SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.

[139] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую вариabельную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и

легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[140] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO:

44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[141] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь,

содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[142] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое

в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, представленную в SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[143] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 25. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56

или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь лямбда, представленную в SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.

[144] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[145] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1,

содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[146] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное

антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область

легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[147] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.

NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи ламбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[148] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 25. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь каппа, представленную в SEQ ID NO: 21. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1,

раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь лямбда, представленную в SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.

[149] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В других аспектах этого варианта реализации

модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[150] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В других аспектах этого

варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[151] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID

NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[152] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область

легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит

тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[153] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную

в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном из аспектов этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[154] В одном варианте реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой

цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20. В одном аспекте этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, или CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи каппа, представленную в SEQ ID NO: 16. В аспектах этого варианта реализации

модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, содержит тяжелую цепь иммуноглобулина IgG1, содержащую переменную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 57, легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, и константную область легкой цепи лямбда, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.

[155] Расчет того, имеют ли две последовательности высокую идентичность (или гомологию) последовательностей, обычно осуществляют с использованием процента сходства или идентичности последовательностей, терминов, которые хорошо известны в данной области техники. Последовательности антигена PD-L1 могут быть сравнены с SEQ ID NO: 1. Последовательности антитела против PD-L1 могут быть сравнены с SEQ ID NO: 2-15. Термин «процент (%) идентичности аминокислотных последовательностей» в отношении любой из SEQ ID NO: 1-15 определяется как процент остатков аминокислот в последовательности-кандидате, которые идентичны остаткам аминокислот в любой из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1-15 после выравнивания последовательностей и введения, при необходимости, пропусков для достижения максимального процента идентичности последовательностей без учета при этом каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Для определения процента идентичности можно применять любой из множества методов выравнивания последовательностей, включая, без ограничения, методы глобального выравнивания, методы локального выравнивания и гибридные методы, такие как, например, методы сегментного подхода. Протоколы для определения процента идентичности представляют собой обычные процедуры в пределах компетенции специалиста в данной области техники и в рамках идеи настоящего изобретения.

[156] При использовании методов глобального выравнивания последовательности выравнивают от начала до конца молекулы и определяют наилучшее выравнивание путем сложения показателей для отдельных пар остатков и введения штрафов за пропуски. Неограничивающие методы включают, например, CLUSTAL W, см., например, Julie D.

Thompson et al., *CLUSTAL W: Improving the Sensitivity of Progressive Multiple Sequence Alignment Through Sequence Weighting, Position-Specific Gap Penalties and Weight Matrix Choice*, 22(22) Nucleic Acids Research 4673-4680 (1994); и итерационное уточнение, см., например, Osamu Gotoh, *Significant Improvement in Accuracy of Multiple Protein Sequence Alignments by Iterative Refinement as Assessed by Reference to Structural Alignments*, 264(4) J. Mol. Biol. 823-838 (1996).

[157] При использовании методов локального выравнивания последовательности выравнивают путем идентификации одного или более консервативных мотивов, общих для всех вводимых последовательностей. Неограничивающие методы включают, например, Match-Box, см., например, Eric Depiereux and Ernest Feytmans, *Match-Box: A Fundamentally New Algorithm for the Simultaneous Alignment of Several Protein Sequences*, 8(5) CABIOS 501-509 (1992); алгоритм «выборка Гиббса», см., например, C. E. Lawrence et al., *Detecting Subtle Sequence Signals: A Gibbs Sampling Strategy for Multiple Alignment*, 262(5131) Science 208-214 (1993); Align-M, см., например, Ivo Van Walle et al., *Align-M – A New Algorithm for Multiple Alignment of Highly Divergent Sequences*, 20(9) Bioinformatics, :1428-1435 (2004).

[158] Гибридные методы объединяют функциональные аспекты как методов глобального выравнивания, так и методов локального выравнивания. Неограничивающие методы включают, например, посегментное сравнение, см., например, Burkhard Morgenstern et al., *Multiple DNA and Protein Sequence Alignment Based On Segment-To-Segment Comparison*, 93(22) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 12098-12103 (1996); T-Coffee, см., например, Cédric Notredame et al., *T-Coffee: A Novel Algorithm for Multiple Sequence Alignment*, 302(1) J. Mol. Biol. 205-217 (2000); MUSCLE, см., например, Robert C. Edgar, *MUSCLE: Multiple Sequence Alignment With High Score Accuracy and High Throughput*, 32(5) Nucleic Acids Res. 1792-1797 (2004); и DIALIGN-T, см., например, Amarendran R Subramanian et al., *DIALIGN-T: An Improved Algorithm for Segment-Based Multiple Sequence Alignment*, 6(1) BMC Bioinformatics 66 (2005).

[159] В настоящем документе описаны различные варианты полипептидов, в которых одна аминокислота заменена другой, такие как, например, антиген PD-L1, вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), вариабельный домен легкой цепи (V_L) и области CDR 1, CDR2 и CDR3. Замена может быть оценена с использованием различных факторов, таких как, например, физические свойства замещаемой аминокислоты (**таблица 1**) или толерантность

исходной аминокислоты к замене (**таблица 2**). Критерии выбора аминокислоты, которая может быть заменена другой аминокислотой в полипептиде, известны специалисту в данной области техники.

Таблица 1. Свойства аминокислот	
Свойство	Аминокислоты
Алифатические	G, A, I, L, M, P, V
Ароматические	F, H, W, Y
С-бета-разветвленные	I, V, T
Гидрофобные	C, F, I, L, M, V, W
Небольшие полярные	D, N, P
Небольшие неполярные	A, C, G, S, T
Большие полярные	E, H, K, Q, R, W, Y
Большие неполярные	F, I, L, M, V
Заряженные	D, E, H, K, R
Незаряженные	C, S, T
Отрицательно заряженные	D, E
Положительно заряженные	H, K, R
Кислые	D, E
Основные	K, R
Амиды	N, Q

Таблица 2. Аминокислотные замены			
Аминокислота	Благоприятная замена	Нейтральные замены	Неблагоприятная замена
A	G, S, T	C, E, I, K, M, L, P, Q, R, V	D, F, H, N, Y, W
C	F, S, Y, W	A, H, I, M, L, T, V	D, E, G, K, N, P, Q, R
D	E, N	G, H, K, P, Q, R, S, T	A, C, I, L,
E	D, K, Q	A, H, N, P, R, S, T	C, F, G, I, L, M, V, W, Y
F	M, L, W, Y	C, I, V	A, D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T
G	A, S	D, K, N, P, Q, R	C, E, F, H, I, L, M, T, V, W, Y
H	N, Y	C, D, E, K, Q, R, S, T, W	A, F, G, I, L, M, P, V
I	V, L, M	A, C, T, F, Y	D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, W

K	Q, E, R	A, D, G, H, M, N, P, S, T	C, F, I, L, V, W, Y
L	F, I, M, V	A, C, W, Y	D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, T
M	F, I, L, V	A, C, R, Q, K, T, W, Y	D, E, G, H, N, P, S
N	D, H, S	E, G, K, Q, R, T	A, C, F, I, L, M, P, V, W, Y
P	—	A, D, E, G, K, Q, R, S, T	C, F, H, I, L, M, N, V, W, Y
Q	E, K, R	A, D, G, H, M, N, P, S, T	C, F, I, L, V, W, Y
R	K, Q	A, D, E, G, H, M, N, P, S, T	C, F, I, L, V, W, Y
S	A, N, T	C, D, E, G, H, K, P, Q, R, T	F, I, L, M, V, W, Y
T	S	A, C, D, E, H, I, K, M, N, P, Q, R, V	F, G, L, W, Y
V	I, L, M	A, C, F, T, Y	D, E, G, H, K, N, P, Q, R, S, W
W	F, Y	H, L, M	A, C, D, E, G, I, K, N, P, Q, R, S, T, V
Y	F, H, W	C, I, L, M, V	A, D, E, G, K, N, P, Q, R, S, T
Matthew J. Betts and Robert, B. Russell, Amino Acid Properties and Consequences of Substitutions, pp. 289-316, In Bioinformatics for Geneticists, (eds Michael R. Barnes, Ian C. Gray, Wiley, 2003).			

[160] В аспектах этого варианта реализации гидрофильная аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой гидрофильной аминокислотой. Примеры гидрофильных аминокислот включают, например, C, F, I, L, M, V и W. В другом аспекте этого варианта реализации алифатическая аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой алифатической аминокислотой. Примеры алифатических аминокислот включают, например, A, I, L, P и V. В другом аспекте этого варианта реализации ароматическая аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой ароматической аминокислотой. Примеры ароматических аминокислот включают, например, F, H, W и Y. В еще одном аспекте этого варианта реализации аминокислота, обеспечивающая стекнинг-взаимодействия, в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в

настоящем документе, может быть заменена другой аминокислотой, обеспечивающей стекинг-взаимодействия. Примеры аминокислот, обеспечивающих стекинг-взаимодействия, включают, например, F, H, W и Y. В дополнительном аспекте этого варианта реализации полярная аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой полярной аминокислотой. Примеры полярных аминокислот включают, например, D, E, K, N, Q и R. В дополнительном аспекте этого варианта реализации менее полярная или нейтральная аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой менее полярной или нейтральной аминокислотой. Примеры менее полярных или нейтральных аминокислот включают, например, A, H, G, P, S, T и Y. В дополнительном аспекте этого варианта реализации положительно заряженная аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой положительно заряженной аминокислотой. Примеры положительно заряженных аминокислот включают, например, K, R и H. В дополнительном аспекте этого варианта реализации отрицательно заряженная аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой отрицательно заряженной аминокислотой. Примеры отрицательно заряженных аминокислот включают, например, D и E. В другом аспекте этого варианта реализации небольшая аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой небольшой аминокислотой. Примеры небольших аминокислот включают, например, A, D, G, N, P, S и T. В другом аспекте этого варианта реализации С-бета-разветвленная аминокислота в одном конкретном положении в инсулиноподобном белке, раскрытом в настоящем документе, может быть заменена другой С-бета-разветвленной аминокислотой. Примеры С-бета-разветвленных аминокислот включают, например, I, T и V.

[161] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, раскрытый в настоящем документе. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, присутствующий в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, имеющий идентичность аминокислот, например, по

меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 86%, по меньшей мере примерно 87%, по меньшей мере примерно 88%, по меньшей мере примерно 89%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, имеющий идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 75% до примерно 100%, от примерно 80% до примерно 100%, от примерно 85% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 100%, от примерно 95% до примерно 100%, от примерно 75% до примерно 99%, от примерно 80% до примерно 99%, от примерно 85% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 75% до примерно 97%, от примерно 80% до примерно 97%, от примерно 85% до примерно 97%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, содержащий, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 смежные и/или несмежные аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, специфично связывает эпитоп, содержащий, например, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до примерно 3, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1.

[162] В настоящем документе термин «избирательно связывается» или «избирательное связывание» применительно к антителу относится к такому отличительному связыванию

антитела с указанным эпитопом-мишенью, при котором антитело по существу не вступает в перекрестную реакцию с эпитопами, не являющимися его мишенями. Минимальный размер пептидного эпитопа, как определено в настоящем документе, составляет примерно пять аминокислот, и обычно пептидный эпитоп содержит по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот. Пептидный эпитоп может быть прерывистым, то есть содержать аминокислотные остатки, которые не примыкают друг к другу в первичной структуре пептида, но собраны вместе в эпитопе за счет формирования вторичной, третичной или четвертичной структуры пептида. Кроме того, также следует отметить, что эпитоп может содержать фрагмент молекулы, отличный от аминокислотной последовательности, такой как, например, углеводный фрагмент, липидный фрагмент, такой как липопротеины или гликолипиды, или химически модифицированный аминокислотный фрагмент, такой как фосфорилированная аминокислота.

[163] В одном из вариантов реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может избирательно связывать эпитоп, присутствующий на PD-L1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, избирательно связывает эпитоп, присутствующий в PD-L1, представленном в SEQ ID NO: 1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, избирательно связывает эпитоп, имеющий идентичность аминокислот, например, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 86%, по меньшей мере примерно 87%, по меньшей мере примерно 88%, по меньшей мере примерно 89%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 91%, по меньшей мере примерно 92%, по меньшей мере примерно 93%, по меньшей мере примерно 94%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98% или по меньшей мере примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, избирательно связывает эпитоп, имеющий идентичность аминокислот в диапазоне, например, от примерно 75% до примерно 100%, от примерно 80% до примерно 100%, от примерно 85% до примерно 100%, от примерно 90% до примерно 100%, от

примерно 95% до примерно 100%, от примерно 75% до примерно 99%, от примерно 80% до примерно 99%, от примерно 85% до примерно 99%, от примерно 90% до примерно 99%, от примерно 95% до примерно 99%, от примерно 75% до примерно 97%, от примерно 80% до примерно 97%, от примерно 85% до примерно 97%, от примерно 90% до примерно 97%, от примерно 95% до примерно 97% или от примерно 97% до примерно 99% с последовательностью PD-L1, представленной в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, избирательно связывает эпитоп, содержащий, например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4 смежные и/или несмежные аминокислотные делеции, добавления и/или замены по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1; или не более 1, не более 2, не более 3, не более 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, избирательно связывает эпитоп, содержащий, например, от примерно 1 до примерно 2, от примерно 1 до примерно 3, от примерно 1 до примерно 4, от примерно 2 до примерно 3, от примерно 2 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4 смежных и/или несмежных аминокислотных делеций, добавлений и/или замен по сравнению с PD-L1, представленным в SEQ ID NO: 1.

[164] В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, содержащим, например, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, связывается с эпитопом, содержащим, например, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9, не более 10, не более 11, не более 12, не более 13, не более 14, не более 15 или не более 20 аминокислот. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, содержащим, например, от примерно 5 до примерно 7, от примерно 5 до примерно 8, от примерно 7 до примерно 9, от примерно 5 до примерно 10, от примерно 5 до примерно 12, от примерно 5 до примерно 15, от примерно 5 до примерно

18, от примерно 5 до примерно 20, от примерно 6 до примерно 7, от примерно 6 до примерно 8, от примерно 6 до примерно 9, от примерно 6 до примерно 10, от примерно 6 до примерно 12, от примерно 6 до примерно 15, от примерно 6 до примерно 18, от примерно 6 до примерно 20, от примерно 7 до примерно 8, от примерно 7 до примерно 9, от примерно 7 до примерно 10, от примерно 7 до примерно 12, от примерно 7 до примерно 15, от примерно 7 до примерно 18, от примерно 7 до примерно 20, от примерно 8 до примерно 9, от примерно 8 до примерно 10, от примерно 8 до примерно 12, от примерно 8 до примерно 15, от примерно 8 до примерно 18, от примерно 8 до примерно 20, от примерно 9 до примерно 10, от примерно 9 до примерно 12, от примерно 9 до примерно 15, от примерно 9 до примерно 18, от примерно 9 до примерно 20, от примерно 10 до примерно 12, от примерно 10 до примерно 15 от примерно 10 до примерно 18 или от примерно 10 до примерно 20 аминокислот.

[165] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, связывается с эпитопом, содержащим, например, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот из PD-L1, представленного в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, связывается с эпитопом, содержащим, например, не более 5, не более 6, не более 7, не более 8, не более 9, не более 10, не более 11, не более 12, не более 13, не более 14, не более 15 или не более 20 аминокислот из PD-L1, представленного в SEQ ID NO: 1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, связывается с эпитопом, содержащим, например, от примерно 5 до примерно 7, от примерно 5 до примерно 8, от примерно 7 до примерно 9, от примерно 5 до примерно 10, от примерно 5 до примерно 12, от примерно 5 до примерно 15, от примерно 5 до примерно 18, от примерно 5 до примерно 20, от примерно 6 до примерно 7, от примерно 6 до примерно 8, от примерно 6 до примерно 9, от примерно 6 до примерно 10, от примерно 6 до примерно 12, от примерно 6 до примерно 15, от примерно 6 до примерно 18, от примерно 6 до примерно 20, от примерно 7 до примерно 8, от примерно 7 до примерно 9, от примерно 7 до примерно 10, от примерно 7 до примерно 12, от примерно 7 до примерно 15, от примерно 7 до примерно 18, от примерно 7 до примерно 20, от примерно 8 до примерно 9, от примерно 8 до примерно 10, от примерно 8 до примерно 12, от примерно 8

до примерно 15, от примерно 8 до примерно 18, от примерно 8 до примерно 20, от примерно 9 до примерно 10, от примерно 9 до примерно 12, от примерно 9 до примерно 15, от примерно 9 до примерно 18, от примерно 9 до примерно 20, от примерно 10 до примерно 12, от примерно 10 до примерно 15, от примерно 10 до примерно 18 или от примерно 10 до примерно 20 аминокислот из PD-L1, представленного в SEQ ID NO: 1.

[166] Избирательное связывание включает такие характеристики связывания как, например, аффинность связывания, специфичность связывания и авидность связывания. Аффинность связывания относится к длительности нахождения антитела в сайте связывания его эпитопа, и ее можно рассматривать как силу, с которой антитело связывает свой эпитоп. Аффинность связывания может быть описана с помощью равновесной константы диссоциации (KD) антитела, которая определяется как отношение K_d/K_a в состоянии равновесия, где K_a представляет собой константу скорости ассоциации антитела, а k_d представляет собой константу скорости диссоциации антитела. Аффинность связывания определяется как ассоциацией, так и диссоциацией, и по отдельности ни высокая степень ассоциации, ни низкая степень диссоциации не может обеспечить высокую аффинность. Константа скорости ассоциации (K_a), или константа скорости прямой реакции (K_{on}), является мерой числа событий связывания за единицу времени, или склонности антитела и антигена обратимо ассоциировать с образованием комплекса антитело-антиген. Константу скорости ассоциации выражают в $M^{-1} s^{-1}$ и обозначают следующим образом: $[Ab] \times [Ag] \times K_{on}$. Чем больше константа скорости ассоциации, тем быстрее антитело связывается со своим антигеном, или тем выше аффинность связывания между антителом и антигеном. Константа скорости диссоциации (K_d), или константа скорости обратной реакции (K_{off}), является мерой числа событий диссоциации за единицу времени, или склонности комплекса антитело-антиген обратимо разделяться (диссоциировать) на составляющие его молекулы, а именно антитело и антиген. Константу скорости диссоциации выражают в s^{-1} и обозначают следующим образом: $[Ab + Ag] \times K_{off}$. Чем меньше константа скорости диссоциации, тем более прочно связано антитело со своим антигеном, или тем выше аффинность связывания между антителом и антигеном. Равновесная константа диссоциации (KD) является мерой скорости, с которой образуются новые комплексы антитело-антиген, равной скорости, с которой комплексы антитело-антиген диссоциируют, в состоянии равновесия. Равновесную константу диссоциации выражают в M и определяют как $K_{off}/K_{on} = [Ab] \times [Ag]/[Ab + Ag]$, где $[Ab]$ представляет собой молярную концентрацию антитела, $[Ag]$ представляет собой молярную

концентрацию антигена и $[Ab + Ag]$ представляет собой молярную концентрацию комплекса антитело-антиген, при этом все концентрации представляют собой концентрации компонентов, когда система находится в состоянии равновесия. Чем меньше равновесная константа диссоциации, тем более прочно связано антитело со своим антигеном, или тем выше аффинность связывания между антителом и антигеном.

[167] Таким образом, в одном варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, менее $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, менее $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, менее $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ или менее $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$. В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, более $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, более $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, более $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ или более $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$. В других аспектах аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую от $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ до $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, от $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ до $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, от $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ до $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ или от $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ до $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$.

[168] В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации для эпитопа, отличного от присутствующего на PD-L1 эпитопа, составляющую, например, менее $1 \times 10^0 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, менее $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, менее $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, менее $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ или менее $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$. В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации для эпитопа, отличного от присутствующего на PD-L1 эпитопа, составляющую, например, не более $1 \times 10^0 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, не более $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, не более $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$, не более $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ или не более $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$.

[169] В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например,

менее $1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, менее $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. В других аспектах этого варианта реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, менее $1,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $2,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $3,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $4,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $5,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $6,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $7,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, менее $8,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или менее $9,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, более $1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, более $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или более $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. В других аспектах этого варианта реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, более $1,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $2,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $3,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $4,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $5,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $6,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $7,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, более $8,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или более $9,0 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. В других аспектах аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь константу скорости диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, от $1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, от $1 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ до $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ или от $1 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ до $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$.

[170] В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь равновесную константу диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую менее 0,500 нМ. В аспектах этого варианта реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь равновесную константу диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, менее 0,500 нМ, менее 0,450 нМ, менее 0,400 нМ, менее 0,350 нМ, менее 0,300 нМ, менее 0,250 нМ, менее 0,200 нМ, менее 0,150 нМ, менее 0,100 нМ или менее 0,050 нМ. В другом варианте реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь равновесную константу для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую более 0,500 нМ. В аспектах этого варианта реализации аффинность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может иметь равновесную константу диссоциации для эпитопа, присутствующего в PD-L1, составляющую, например, более 0,500 нМ, более 0,450 нМ, более 0,400 нМ, более 0,350 нМ,

более 0,300 нМ, более 0,250 нМ, более 0,200 нМ, более 0,150 нМ, более 0,100 нМ или более 0,050 нМ.

[171] Специфичность связывания представляет собой способность антитела отличать молекулу, содержащую его эпитоп, от молекулы, не содержащей этого эпитопа. Одним из способов определения специфичности связывания является сравнение скорости ассоциации антитела K_{on} для молекулы, содержащей его эпитоп, со скоростью ассоциации антитела K_{on} для молекулы, не содержащей этого эпитопа. Например, сравнение константы скорости ассоциации (K_a) модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, которое избирательно связывается с эпитопом, присутствующим в PD-L1, с константой скорости ассоциации для эпитопа, отсутствующего в PD-L1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации (K_a) для эпитопа, отсутствующего в PD-L1, составляющую, например, менее $1 \times 10^0 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, менее $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, менее $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, менее $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ или менее $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации (K_a) для эпитопа, отсутствующего в PD-L1, составляющую, например, не более $1 \times 10^0 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, не более $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, не более $1 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, не более $1 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ или не более $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

[172] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации (K_a) для своего эпитопа, которая, например, по меньшей мере в 2 раза больше, по меньшей мере в 3 раза больше, по меньшей мере в 4 раза больше, по меньшей мере в 5 раз больше, по меньшей мере в 6 раз больше, по меньшей мере в 7 раз больше, по меньшей мере в 8 раз больше или по меньшей мере в 9 раз больше по сравнению со значением для эпитопа, отсутствующего в PD-L1. В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации (K_a) для своего эпитопа, которая, например, по меньшей мере в 10 раз больше, по меньшей мере в 100 раз больше, по меньшей мере в 1000 раз больше или по меньшей мере в 10 000 раз больше по сравнению со значением для эпитопа, отсутствующего в PD-L1.

[173] В других аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации (K_a) для своего эпитопа, которая, например, не более чем в 1 раз больше, не более чем в 2 раза больше, не более чем в 3 раза больше, не более чем в 4 раза больше, не более чем в 5 раз больше, не более чем в 6 раз больше, не более чем в 7 раз больше, не более чем в 8 раз больше или не более чем в 9 раз больше по сравнению со значением для эпитопа, отсутствующего в PD-L1. В других аспектах этого варианта реализации антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может иметь константу скорости ассоциации (K_a) для своего эпитопа, которая, например, не более чем в 10 раз больше, не более чем в 100 раз больше, не более чем в 1000 раз больше или не более чем в 10000 раз больше по сравнению со значением для эпитопа, отсутствующего в PD-L1.

[174] Специфичность связывания модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, также может быть охарактеризована как отношение, с которым такое модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, способно отличать свой эпитоп от эпитопа, отсутствующего в PD-L1. В аспектах этого варианта реализации модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может характеризоваться отношением специфичности связывания своего эпитопа и эпитопа, отсутствующего в PD-L1, составляющим, например, по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 4:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 6:1, по меньшей мере 7:1, по меньшей мере 8:1, по меньшей мере 9:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 15:1, по меньшей мере 20:1, по меньшей мере 25:1, по меньшей мере 30:1, по меньшей мере 35:1 или по меньшей мере 40:1.

[175] Авидность связывания, также известная как функциональная аффинность, относится к суммарной общей силе функционального связывания между поливалентным антителом и его антигеном. Молекулы антител могут содержать более одного сайта связывания (например, 2 в случае IgG), и многие антигены содержат более одного антигенного сайта. Несмотря на то, что авидность связывания антитела зависит от аффинностей связывания индивидуальных сайтов связывания антитела, авидность связывания превышает аффинность связывания, поскольку для полной диссоциации антитела от антигена необходим одновременный разрыв всех взаимодействий антитело-антиген. Предполагается, что модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в

настоящем документе, способно избирательно связываться со всеми без исключения эпитопами для этого антитела.

[176] В аспектах настоящего описания раскрыта, в частности, терапевтическая композиция. Терапевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, может содержать одно или более антител против PD-L1, раскрытых в настоящем документе, и также необязательно может содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к любому молекулярному объекту или композиции, которые не вызывают неблагоприятной, аллергической, или другой неожиданной или нежелательной реакции при введении индивидууму. В настоящем документе термин «терапевтическая композиция» является синонимом термина «фармацевтически приемлемая терапевтическая композиция» и относится к терапевтически эффективной концентрации активного ингредиента, такого как, например, модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе. Терапевтическая композиция, содержащая модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, подходит для медицинского и ветеринарного применений. Терапевтическая композиция может быть введена индивидууму отдельно или в комбинации с другими дополнительными активными ингредиентами, агентами, лекарственными средствами или гормонами. Терапевтические композиции могут быть получены с использованием любого из множества способов, включая, без ограничения, обычное смешивание, растворение, гранулирование, получение драже, растирание в порошок, эмульгирование, инкапсулирование, захватывание и лиофилизацию. Терапевтическая композиция может принимать любую из множества форм, включая, без ограничения, стерильный раствор, суспензию, эмульсию, лиофилизат, таблетку, пилюлю, гранулу, капсулу, порошок, сироп, эликсир или любую другую лекарственную форму, подходящую для введения.

[177] Количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, включенное в терапевтическую композицию, представляет собой количество, достаточное для того, чтобы вызвать надлежащий терапевтический ответ у индивидуума. Как правило, это количество также представляет собой количество, которое не вызывает значительных нежелательных побочных эффектов. Таким образом, количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, включенное в терапевтическую композицию, представляет собой эффективное и

безопасное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. Такое количество будет варьировать в зависимости от конкретного применяемого антитела или антител против PD-L1. Оптимальное количество для конкретной терапевтической композиции может быть установлено специалистом в данной области техники с использованием стандартных и обычных исследований, включающих определение титров антител и других видов ответа у индивидуумов.

[178] Терапевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, необязательно может содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей, которые облегчают обработку активного ингредиента для получения терапевтических композиций. В настоящем документе термин «фармакологически приемлемые носители» является синонимом термина «фармакологические носители» и означает любое соединение, которое по существу не оказывает долгосрочного или постоянного вредного воздействия при введении, и охватывает такие термины как «фармакологически приемлемые основа, стабилизатор, разбавитель, добавка, вспомогательное вещество или наполнитель». Такой носитель обычно смешивают с активным соединением, либо разводят им или заключают в него активное соединение, и он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий агент. Следует понимать, что активные ингредиенты могут быть растворимыми или могут быть доставлены в виде суспензии в желаемых носителях. Могут быть использованы любые из множества фармацевтически приемлемых носителей, включая, без ограничения, водные среды, такие как, например, вода, физиологический раствор, глицин, гиалуроновая кислота и тому подобное; твердые носители, такие как, например, маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлоза, глюкоза, сахароза, карбонат магния и тому подобное; растворители; дисперсионные среды; покрытия; антибактериальные и противогрибковые агенты; изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание; или любой другой неактивный ингредиент. Выбор фармакологически приемлемого носителя может зависеть от способа введения. За исключением случаев, когда любой фармакологически приемлемый носитель не совместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в фармацевтически приемлемых композициях. Неограничивающие примеры конкретных применений таких фармацевтических носителей можно найти в источниках: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000); GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF

THERAPEUTICS (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001); и HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003). Эти протоколы представляют собой стандартные процедуры, и любые их модификации находятся в пределах компетенции специалиста в данной области техники и в рамках идеи настоящего изобретения.

[179] Терапевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, необязательно может содержать, без ограничения, другие фармацевтически приемлемые компоненты (или фармацевтические компоненты), включая, без ограничения, буферы, консерванты, регуляторы тоничности, соли, антиоксиданты, агенты, регулирующие осмоляльность, физиологические вещества, фармакологические вещества, объемообразующие агенты, эмульгирующие агенты, смачивающие агенты, подсластители или ароматизаторы и тому подобное. Для получения терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, можно применять различные буферы и средства для корректировки pH при условии, что полученный состав будет фармацевтически приемлемым. Такие буферы включают, без ограничения, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы, нейтральный солевой буфер, фосфатно-солевой буфер и боратные буферы. Следует понимать, что при необходимости для корректировки pH композиции можно применять кислоты или основания. Фармацевтически приемлемые антиоксиданты включают, без ограничения, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол. Подходящие консерванты включают, без ограничения, хлорид бензалкония, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенолртути, нитрат фенолртути, стабилизированную композицию оксихлорсоединения и хелаты, такие как, например, ДТРА или ДТРА-бисамид, ДТРА кальция и CaNaДТРА-бисамид. Регуляторы тоничности, подходящие для фармацевтической композиции, включают, без ограничения, соли, такие как, например, хлорид натрия, хлорид калия, маннит или глицерин и другие фармацевтически приемлемые регуляторы тоничности. Активный ингредиент, такой как, например, модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, может быть обеспечено в виде соли и может быть получено со многими кислотами, включая, но не ограничиваясь перечисленными, соляную, серную, уксусную, молочную, винную, яблочную, янтарную кислоты и так далее. Соли, как правило, более растворимы в водных или других протонных растворителях, чем соответствующие формы свободных оснований. Следует понимать, что эти и другие вещества, известные в области фармакологии, могут быть включены в терапевтическую композицию.

[180] В аспектах настоящего описания раскрыт, в частности, фармацевтический набор. Набор, раскрытый в настоящем документе, может содержать одну или более емкостей, содержащих модифицированное антитело против PD-L1 или терапевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе. Набор, раскрытый в настоящем документе, может дополнительно содержать этикетку или инструкции, обеспечивающие полезную информацию, включая, без ограничения, подробную информацию о модифицированном антителе против PD-L1 или терапевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, описание способа получения и применения модифицированного антитела против PD-L1 или терапевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, для лечения и/или предотвращения нейродегенеративного заболевания, раскрытого в настоящем документе, описание способа определения содержания в сыворотке крови модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, у индивидуума после введения модифицированного антитела против PD-L1 или терапевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, и/или регистрационный номер (например, регистрационный номер согласно Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) или Европейскому агентству по надзору в сфере лекарственных средств (EMA)). Набор, раскрытый в настоящем документе, может дополнительно содержать систему доставки, подходящую для введения модифицированного антитела против PD-L1 или терапевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, такую как, например, устройство для инъекций. Набор, раскрытый в настоящем документе, может дополнительно содержать одну или более емкостей, содержащих другую фармацевтическую композицию, применяемую в качестве вспомогательной терапии вместе с модифицированным антителом против PD-L1 или терапевтической композицией, раскрытыми в настоящем документе. Содержимое набора может быть помещено во внешнюю упаковку. Внешняя упаковка может представлять собой коробку, запечатанный пакет, саше из фольги и тому подобное. В некоторых вариантах реализации содержимое набора, раскрытого в настоящем документе, помещают в коробку.

[181] В аспектах настоящего описания раскрыт, в частности, способ лечения нейродегенеративного заболевания. В другом аспекте настоящего описания раскрыт, в частности, способ снижения нагрузки Аβ-бляшками у индивидуума, у которого диагностирована болезнь Альцгеймера. В другом аспекте настоящего описания раскрыт, в

частности, способ снижения гиппокампального глиоза у пациента, у которого диагностирована болезнь Альцгеймера.

[182] Такие способы включают терапевтические способы (применяемые после начала заболевания) и профилактические способы (применяемые до начала заболевания или развития патологии). Например, терапевтические и профилактические способы лечения нейродегенеративного заболевания у индивидуума включают лечение индивидуума, страдающего от нейродегенеративного заболевания или патологии или подверженного риску их развития, лечение индивидуума с нейродегенеративным заболеванием и способы защиты индивидуума от нейродегенеративного заболевания для уменьшения или снижения вероятности развития нейродегенеративного заболевания у индивидуума, для уменьшения или снижения восприимчивости индивидуума к нейродегенеративному заболеванию или для ингибирования или предотвращения нейродегенеративного заболевания у индивидуума. Такие способы включают введение иммуногенной композиции, раскрытой в настоящем документе, для терапевтического или профилактического лечения индивидуума, страдающего от нейродегенеративного заболевания или патологии или подверженного риску их развития. Соответственно, способы могут обеспечивать лечение нейродегенеративного заболевания или патологии или обеспечивать индивидууму защиту от нейродегенеративного заболевания (например, профилактическую защиту).

[183] В одном варианте реализации способ лечения нейродегенеративного заболевания включает введение нуждающемуся в этом индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, в количестве, достаточном для облегчения одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, с обеспечением тем самым лечения нейродегенеративного заболевания. В аспектах этого варианта реализации терапевтическая композиция содержит одно или более антител против PD-L1, раскрытых в настоящем документе.

[184] В одном варианте реализации для лечения нейродегенеративного заболевания применяют модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, или терапевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе. Применение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, или

терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, обеспечивает лечение нейродегенеративного заболевания путем облегчения одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией. В аспектах этого варианта реализации введение антитела против PD-L1 или терапевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, осуществляют в количестве, достаточном для облегчения одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, с обеспечением тем самым лечения нейродегенеративного заболевания.

[185] Нейродегенеративное заболевание относится к любому состоянию, заболеванию или расстройству, при котором патофизиологический эффект обусловлен прогрессирующей потерей структуры или функции нейронов, включая гибель нейронов. Нейродегенеративное заболевание включает, без ограничения, связанную с возрастом деменцию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз; вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, таупатию, дегенеративные изменения сетчатки; переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва; глаукому; увеит; депрессию; травматический стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, умеренные когнитивные нарушения, заднюю корковую атрофию, первичную прогрессирующую афазия, прогрессирующий надъядерный паралич или повреждение ЦНС.

[186] Таупатии представляют собой клинически, морфологически и биохимически разнородный класс нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся патологической агрегацией тау-белка в нейрофибриллярных или глиофибриллярных клубках в головном мозге человека. Тау-белок представляет собой белок, ассоциированный с микротрубочками (MAP), который связывается с микротрубочками и способствует их полимеризации. Он играет важную роль в поддержании аксонального транспорта и целостности нейронов, но имеет физиологическую роль в дендритах, и он экспрессируется на низких уровнях в глиальных клетках. При таупатии образуются клубки вследствие гиперфосфорилирования тау-белка, которое вызывает его агрегацию в нерастворимой форме. Неограничивающие примеры таупатий включают болезнь Альцгеймера, заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, хроническую

травматическую энцефалопатию, кортикобазальную дегенерацию, деменцию боксеров, лобно-височную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, болезнь Галлервордена-Спатца, болезнь Хантингтона, ганглиogliому, ганглиоцитому, глобулярную глиальную таупатию, свинцовую энцефалопатию, липофусциноз, болезнь Lytico-Bodig (комплекс Гуама, включающий паркинсонизм и деменцию), менингиоангиоматоз, паркинсонизм, ассоциированный с 17 хромосомой, болезнь Пика, первичную возрастную таупатию (PART), ранее известную как деменция с преобладанием нейрофибриллярных клубков (NFT-деменция), постэнцефалический паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, подострый склерозирующий панэнцефалит и туберозный склероз.

[187] Нарушения, связанные с дегенерацией сетчатки, представляют собой нарушения, которые приводят к разрушению сетчатки вследствие гибели фоторецепторных клеток. Существует несколько причин дегенерации сетчатки, включая окклюзию артерий или вен, диабетическую ретинопатию, ретролентальную фиброплазию/ретинопатию недоношенных или заболевание (обычно наследственное). Симптомы включают, без ограничения, нарушение зрения, ночную слепоту, отслойку сетчатки, чувствительность к свету, чувствительность к бликам, туннельное зрение, потерю восприятия глубины, потерю контраста, ночную слепоту, потерю центрального зрения, потерю периферического зрения и полную потерю зрения. Нарушения дегенерации сетчатки включают, без ограничения, возрастную макулярную дегенерацию (влажную и сухую), пигментный ретинит, хориоидеремию, палочко-колбочковую дистрофию сетчатки, гиратную атрофию, ювенильный ретиношизис, вителлиформную макулярную дистрофию (болезнь Беста), абетаалипопротеинемию (болезнь Бассена-Корнцвейга), синдром Барде-Бидля, монохроматию синего конуса, друзы, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, витреоретинальную дистрофию Гольдмана-Фавре (синдром расширенного S-конуса), синдром Кернса-Сейра, синдром Лоренса-Муна, врожденный амавроз Лебера, болезнь Лебера-Рефсума, болезнь Огучи, перипапиллярную (периферическую) хориоидальную дистрофию, паттерн-дистрофию пигментного эпителия сетчатки, макулярную дистрофию Сорсби, болезнь Штаргардта, синдром Стиклера, синдром Ушера и витреоретинальную дистрофию Вагнера.

[188] Травма ЦНС включает, без ограничения, повреждение спинного мозга, закрытую травму головы, тупую травму, проникающую травму, геморрагический инсульт,

ишемический инсульт, церебральную ишемию, повреждение зрительного нерва, инфаркт миокарда, отравление органофосфатами и повреждение, вызванное иссечением опухоли.

[189] Аспекты настоящего описания включают, в частности, индивидуума. Индивидуум включает любое млекопитающее, в том числе человека, и человек может быть пациентом.

[190] Способ, раскрытый в настоящем документе, включает лечение нейродегенеративного заболевания. Лечение включает любое терапевтическое или благоприятное действие, включая любое объективно или индивидуально измеряемое или детектируемое улучшение или благоприятное действие, обеспечиваемое у конкретного индивидуума. Терапевтическое или благоприятное действие может, но не обязательно должно представлять собой полное устранение всех или любого конкретного неблагоприятного состояния, симптома, расстройства, болезненного состояния, заболевания или осложнения, вызванного нейродегенеративным заболеванием или патологией или ассоциированного с ними. Таким образом, удовлетворительный клинический результат достигнут, когда наблюдается постепенное улучшение или частичное облегчение неблагоприятного состояния, симптома, расстройства, болезненного состояния, заболевания или осложнения, вызванного нейродегенеративным заболеванием или патологией или ассоциированного с ними, или ингибирование, уменьшение, облегчение, подавление, предотвращение, ограничение или контроль ухудшения или прогрессирования одного или более состояний, неблагоприятных симптомов, расстройств, болезненных состояний, заболеваний или осложнений, вызванных нейродегенеративным заболеванием или патологией или ассоциированных с ними, в течение короткого или длительного периода времени.

[191] В аспектах этого варианта реализации способ лечения или применения, раскрытый в настоящем документе, может обеспечивать облегчение, уменьшение, ингибирование, ограничение, задерживание или предотвращение нейродегенеративного заболевания или патологии. В других аспектах этого варианта реализации способ лечения или применения, раскрытый в настоящем документе, может обеспечивать уменьшение, облегчение, ингибирование, подавление, предотвращение, контроль или ограничение одного или более неблагоприятных состояний, симптомов, расстройств, болезненных состояний, заболеваний или осложнений, вызванных нейродегенеративным заболеванием или патологией или ассоциированных с ними. В других аспектах этого варианта реализации

способ лечения или применения, раскрытый в настоящем документе, может обеспечивать улучшение, стимулирование, облегчение, повышение, усиление или ускорение восстановления индивидуума после нейродегенеративного заболевания или патологии или одного или более неблагоприятных симптомов, расстройств, болезненных состояний, заболеваний или осложнений, вызванных нейродегенеративным заболеванием или патологией или ассоциированных с ними.

[192] В других аспектах этого варианта реализации способ лечения или применения, раскрытый в настоящем документе, может обеспечивать стабилизацию нейродегенеративного заболевания, патологии или неблагоприятного состояния, симптома, расстройства, болезненного состояния, заболевания или осложнения, вызванного нейродегенеративным заболеванием или патологией или ассоциированного с ними. В других аспектах этого варианта реализации способ лечения или применения, раскрытый в настоящем документе, может обеспечивать уменьшение или устранение необходимости введения, частоты дозирования или количества (уровня) сопутствующего или последующего лечения, такого как другое лекарственное средство или другой агент, применяемый для лечения индивидуума, имеющего нейродегенеративное заболевание или патологию, или подверженного риску их развития. Например, снижение уровня вспомогательной терапии, например, снижение или уменьшение уровня лечения нейродегенеративного заболевания или патологии.

[193] Одно или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, отвечают на лечение с помощью способа, раскрытого в настоящем документе. Симптомы нейродегенеративного заболевания или патологии варьируют в зависимости от фазы заболевания, но включают, без ограничения, улучшение функции ЦНС, когнитивной функции, обучения, памяти, пластичности.

[194] Термин «функция ЦНС» в настоящем документе, относится, помимо прочего, к получению и обработке сенсорной информации, мышлению, обучению, запоминанию, восприятию, воспроизведению и пониманию языка, контролю двигательной функции и слуховым и зрительным реакциям, поддержанию баланса и равновесия, координации движений, проведению сенсорной информации и контролю таких автономных функций, как дыхание, частота сердечных сокращений и пищеварение.

[195] Термины «познавательная способность», «когнитивная функция» и «когнитивное функционирование» в настоящем документе используются взаимозаменяемо и связаны с любым ментальным процессом или состоянием, которые включают, но не ограничиваются перечисленными, обучение, память, создание образов, мышление, осознание, осмысление, способность к пространственному восприятию, речевые и языковые навыки, освоение языка и способность к суждению. Когнитивные функции формируются в различных областях головного мозга, таких как гиппокамп, кора и другие структуры головного мозга. Однако предполагается, что долговременные воспоминания хранятся, по меньшей мере частично, в коре головного мозга, и известно, что сенсорная информация захватывается, консолидируется и извлекается с помощью специфической корковой структуры, вкусовой коры, которая находится внутри островковой коры.

[196] У людей когнитивная функция может быть оценена посредством любого известного способа, например, без ограничения, с использованием шкалы общей клинической оценки изменений (шкала CIBIC-plus); краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE); опросника для оценки нейропсихиатрического состояния (NPI); клинической рейтинговой шкалы оценки деменции (CDR); Кембриджской автоматизированной батареи нейропсихологического тестирования (CANTAB) или гериатрической шкалы клинической оценки компании Sandoz (SCAG). Когнитивная функция также может быть оценена косвенно с использованием методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или любой другой метод визуализации, который позволяет оценивать функцию головного мозга.

[197] Улучшение одного или более процессов, влияющих на когнитивную функцию у пациента, будет означать улучшение когнитивной функции у указанного пациента, таким образом, в некоторых вариантах реализации улучшение когнитивной функции включает улучшение обучения, пластичности и/или долговременной памяти. Термины «улучшение» и «усиление» могут использоваться взаимозаменяемо. Термин «обучение» относится к приобретению или получению новых или изменению и укреплению существующих знаний, моделей поведения, навыков, ценностей или предпочтений. Термин «память» относится к процессу, в ходе которого информация кодируется, хранится и извлекается. Память

включает три отличающиеся категории: сенсорная память, кратковременная память и долговременная память.

[198] Термин «долговременная память» означает способность к хранению информации в течение длительного или неограниченного периода времени. Долговременная память включает две основные категории: эксплицитную память (декларативную память) и имплицитную память (неосознаваемую память). Долговременная память обеспечивается путем консолидации памяти, которая представляет собой категорию процессов, стабилизирующих трассировку памяти после ее первоначального приобретения. Консолидацию разделяют на два конкретных процесса, синаптическую консолидацию, которая происходит в течение первых нескольких часов после обучения, и системную консолидацию, когда воспоминания, зависящие от гиппокампа, становятся независимыми от гиппокампа в течение периода времени от нескольких недель до нескольких лет.

[199] Термин «пластичность» относится к синаптической пластичности, пластичности головного мозга или нейропластичности, ассоциированной со способностью мозга меняться в процессе обучения и изменять уже приобретенную память. Одним из измеряемых параметров, отражающих пластичность, является угасание памяти.

[200] В аспектах настоящего описания предложено, в частности, введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. В настоящем документе термин «введение» относится к любому механизму, который обеспечивает доставку индивидууму иммуногенной композиции или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, что потенциально приводит к благоприятному результату с клинической, терапевтической или экспериментальной точки зрения. Фактический механизм доставки, применяемый для введения индивидууму композиции, раскрытой в настоящем документе, может быть определен специалистом в данной области техники путем рассмотрения факторов, включающих, без ограничения, тип нейродегенеративного заболевания, локализацию нейродегенеративного заболевания, причину нейродегенеративного заболевания, тяжесть нейродегенеративного заболевания, желаемую степень облегчения нейродегенеративного заболевания, желаемую продолжительность облегчения нейродегенеративного заболевания, конкретное применяемое антитело против PD-L1 и/или терапевтическую композицию, скорость выведения конкретного

применяемого антитела против PD-L1 и/или терапевтической композиции, фармакодинамику конкретного применяемого антитела против PD-L1 и/или терапевтической композиции, природу других соединений, включаемых в терапевтическую композицию, конкретный способ введения, конкретные характеристики, анамнез и факторы риска у индивидуума, такие как, например, возраст, масса тела, общее состояние здоровья и тому подобное, или любую их комбинацию.

[201] Композиция, раскрытая в настоящем документе, может быть введена индивидууму с использованием пути, основанного на клеточном поглощении. Введение композиции, раскрытой в настоящем документе, с использованием пути, основанного на клеточном поглощении, включает различные энтеральные или парентеральные пути введения, включая, без ограничения, пероральное введение в любой приемлемой форме, такой как, например, таблетка, жидкость, капсула, порошок и тому подобное; местное введение в любой приемлемой форме, такой как, например, капли, спрей, кремы, гели или мази; внутрисосудистое введение в любой приемлемой форме, такой как, например, внутривенная инъекция, внутривенная инфузия, внутриартериальная инъекция, внутриартериальная инфузия и инстилляционная с помощью катетера в сосудистую сеть; окологлазничное и интритканевое введение в любой приемлемой форме, такой как, например, внутрибрюшинная инъекция, внутримышечная инъекция, подкожная инъекция, подкожная инфузия, внутриглазная инъекция, ретикулярная инъекция или субретикулярная инъекция или эпидуральная инъекция; внутрипузырное введение в любой приемлемой форме, такой как, например, инстилляционная с помощью катетера; и введение с помощью устройства для размещения, такого как, например, имплантат, пластырь, пеллет, катетер, осмотический насос, суппозиторий, биоразлагаемая система доставки, бионеразлагаемая система доставки или другая имплантированная система с длительным или медленным высвобождением. Примеры биоразлагаемых полимеров и способы применения приведены, например, в *Handbook of Biodegradable Polymers* (Abraham J. Domb et al., eds., Overseas Publishers Association, 1997).

[202] Модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе, вводят в количестве, достаточном для лечения нейродегенеративного заболевания. В аспектах этого варианта реализации количество вводимого антитела против PD-L1 и/или вводимой терапевтической композиции представляет собой количество, достаточное для облегчения

одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, или количество, достаточное для защиты индивидуума от нейродегенеративного заболевания или патологии. В настоящем документе термин «достаточное количество» включает термины «эффективное количество», «эффективная доза», «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» и относится к минимальному количеству модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, которое необходимо для достижения желаемого терапевтического эффекта, и включает количество, достаточное для ослабления или ингибирования одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией.

[203] В аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, обеспечивает ослабление или ингибирование одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 100%. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, обеспечивает ослабление или ингибирование одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, на, например, не более чем 10%, не более чем 20%, не более чем 30%, не более чем 40%, не более чем 50%, не более чем 60%, не более чем 70%, не более чем 80%, не более чем 90% или не более чем 100%. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, обеспечивает ослабление или ингибирование одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, на, например, от примерно 10% до примерно 100%, от примерно 10% до примерно 90%, от примерно 10% до примерно 80%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 50%, от

примерно 10% до примерно 40%, от примерно 20% до примерно 100%, от примерно 20% до примерно 90%, от примерно 20% до примерно 80%, от примерно 20% до примерно 20%, от примерно 20% до примерно 60%, от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 40%, от примерно 30% до примерно 100%, от примерно 30% до примерно 90%, от примерно 30% до примерно 80%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 60% или от примерно 30% до примерно 50%. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1 и/или терапевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, обеспечивает ослабление или ингибирование одного или более физиологических состояний или симптомов, ассоциированных с нейродегенеративным заболеванием или патологией, в течение, например, по меньшей мере одной недели, по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере семи месяцев, по меньшей мере восьми месяцев, по меньшей мере девяти месяцев, по меньшей мере десяти месяцев, по меньшей мере одиннадцати месяцев или по меньшей мере двенадцати месяцев.

[204] Фактическое эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, для введения индивидууму может быть определено специалистом в данной области техники путем рассмотрения факторов, включающих, без ограничения, тип нейродегенеративного заболевания, локализацию нейродегенеративного заболевания, причину нейродегенеративного заболевания, тяжесть нейродегенеративного заболевания, желаемую степень облегчения нейродегенеративного заболевания, желаемую продолжительность облегчения нейродегенеративного заболевания, конкретное применяемое антитело против PD-L1 и/или терапевтическую композицию, скорость выведения конкретного применяемого антитела против PD-L1 и/или терапевтической композиции, фармакодинамику конкретного применяемого антитела против PD-L1 и/или терапевтической композиции, природу других соединений, включаемых в иммуногенную или терапевтическую композицию, конкретный применяемый способ введения, конкретные характеристики, анамнез и факторы риска у индивидуума, такие как, например, возраст, масса тела, общее состояние здоровья и тому подобное, или любую их комбинацию. Кроме того, при использовании повторяющегося введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или

терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, фактическое терапевтически эффективное количество будет также зависеть от факторов, включающих, без ограничения, частоту введения, период полужизни модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, или любую их комбинацию. Специалисту в данной области техники известно, что эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, можно экстраполировать из результатов анализов *in vitro* и исследований введения *in vivo*, используя перед введением людям модели на животных. С учетом отличающейся эффективности при различных путях введения следует ожидать варьирование в широких пределах необходимого эффективного количества. Например, следует ожидать, что пероральное введение, в общем, потребует более высоких уровней дозировки, чем введение путем внутривенной или интравитреальной инъекции. Изменения этих уровней дозы можно корректировать с применением стандартных эмпирических процедур оптимизации, которые хорошо известны специалисту в данной области техники. Точные терапевтически эффективные уровни дозировки и схемы введения предпочтительно определяет лечащий врач с учетом указанных выше факторов.

[205] В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 100 мг/кг/день. В аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может составлять, например, по меньшей мере 0,001 мг/кг/день, по меньшей мере 0,01 мг/кг/день по меньшей мере 0,1 мг/кг/день, по меньшей мере 1,0 мг/кг/день или по меньшей мере 5,0 мг/кг/день. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может находиться в диапазоне, например, от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 0,01 мг/кг/день, от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 0,1 мг/кг/день, от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 1,0 мг/кг/день, от примерно 0,001 мг/кг/день до примерно 5,0 мг/кг/день, от примерно 0,01 мг/кг/день до примерно 0,1 мг/кг/день, от примерно 0,01 мг/кг/день до примерно 1,0 мг/кг/день, от примерно 0,01

мг/кг/день до примерно 5,0 мг/кг/день, от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 1,0 мг/кг/день, от примерно 0,1 мг/кг/день до примерно 5,0 мг/кг/день или от примерно 1,0 мг/кг/день до примерно 5,0 мг/кг/день.

[206] В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/день до примерно 100 мг/день. В аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может составлять, например, по меньшей мере 0,001 мг/день, по меньшей мере 0,01 мг/день, по меньшей мере 0,1 мг/день, по меньшей мере 1,0 мг/день, по меньшей мере 5,0 мг/день, по меньшей мере 10 мг/день, по меньшей мере 15 мг/день, по меньшей мере 20 мг/день, по меньшей мере 25 мг/день, по меньшей мере 30 мг/день, по меньшей мере 35 мг/день, по меньшей мере 40 мг/день, по меньшей мере 45 мг/день или по меньшей мере 50 мг/день.

[207] В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может находиться в диапазоне, например, от примерно 0,001 мг/день до примерно 10 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 15 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 20 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 25 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 30 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 35 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 40 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 45 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 50 мг/день, от примерно 0,001 мг/день до примерно 75 мг/день или от примерно 0,001 мг/день до примерно 100 мг/день. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может находиться в диапазоне, например, от примерно 0,01 мг/день до примерно 10 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 15 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 20 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 25 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 30 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 35 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 40 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до

примерно 45 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 50 мг/день, от примерно 0,01 мг/день до примерно 75 мг/день или от примерно 0,01 мг/день до примерно 100 мг/день. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может находиться в диапазоне, например, от примерно 0,1 мг/день до примерно 10 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 15 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 20 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 25 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 30 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 35 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 40 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 45 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 50 мг/день, от примерно 0,1 мг/день до примерно 75 мг/день или от примерно 0,1 мг/день до примерно 100 мг/день.

[208] В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может находиться в диапазоне, например, от примерно 1 мг/день до примерно 10 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 15 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 20 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 25 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 30 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 35 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 40 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 45 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 50 мг/день, от примерно 1 мг/день до примерно 75 мг/день или от примерно 1 мг/день до примерно 100 мг/день. В других аспектах этого варианта реализации эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может находиться в диапазоне, например, от примерно 5 мг/день до примерно 10 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 15 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 20 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 25 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 30 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 35 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 40 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 45 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 50 мг/день, от примерно 5 мг/день до примерно 75 мг/день или от примерно 5 мг/день до примерно 100 мг/день.

[209] Дозировка может представлять собой однократную дозу или суммарную дозу (серийное введение) и легко может быть определена специалистом в данной области техники. Например, лечение нейродегенеративного заболевания может включать однократное введение эффективного количества модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. В качестве неограничивающего примера, эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может быть введено индивидууму один раз, например, в виде однократной инъекции или депонирования. В качестве альтернативы, лечение нейродегенеративного заболевания может включать многократные введения эффективного количества модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемые в течение различных периодов времени, как то, например, ежедневно, один раз каждые несколько дней, еженедельно, ежемесячно или ежегодно. В качестве неограничивающего примера, модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, могут быть введены индивидууму один, два, три, четыре, пять или шесть раз в год. Срок введения может варьировать от индивидуума к индивидууму в зависимости от таких факторов, как тяжесть симптомов у индивидуума. Например, эффективное количество модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, можно вводить индивидууму один раз каждые три месяца в течение неопределенного периода времени или до тех пор, пока индивидуум не перестанет нуждаться в терапии. Специалисту в данной области техники будет понятно, что состояние индивидуума можно контролировать на протяжении всего курса лечения и что, соответственно, можно корректировать эффективное количество вводимого модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или вводимой терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[210] Композиция, содержащая модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, также может быть введена индивидууму в комбинации с другими терапевтическими соединениями для увеличения общего терапевтического эффекта лечения. Применение нескольких соединений для лечения в соответствии с показаниями

может усиливать благоприятные эффекты при одновременном уменьшении побочных эффектов.

[211] В одном варианте реализации способ или применение для лечения нейродегенеративного заболевания включает схему дозирования, включающую по меньшей мере два курса терапии, при этом каждый курс терапии включает поочередно сессию лечения, за которой следует интервальная сессия без лечения. Способ или применение согласно настоящему изобретению включает введение нуждающемуся в этом индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, при этом антитело против PD-L1 и/или терапевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят в соответствии со схемой дозирования, включающей по меньшей мере два курса терапии, при этом каждый курс терапии включает поочередно сессию лечения, за которой следует интервальная сессия без лечения.

[212] Термин «сессия лечения» в настоящем документе используется взаимозаменяемо с терминами «лечебный период» или «период лечения» и относится к сессии, в течение которой модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе, вводят индивидууму, которого лечат. Сессия лечения не обеспечивает на всем своем протяжении постоянного поддержания терапевтически эффективного количества модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. Как более подробно обсуждается ниже, во время сессии лечения наблюдаются субтерапевтические уровни модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. Сессия лечения может представлять собой однократное введение дозы, либо может представлять собой схему с многократным введением, которое осуществляют в течение определенного периода времени.

[213] Термин «сессия без лечения» в настоящем документе используется взаимозаменяемо с терминами «период без лечения», «период без проведения лечения», «интервальная сессия» или «интервальная сессия без лечения» и относится к периоду времени, в течение которого модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическую композицию, раскрытую в настоящем

документе, не вводят индивидууму, которого лечат. Во время сессии без лечения содержание модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, находится на субтерапевтических уровнях у индивидуума, которого лечат. Как раскрыто в настоящем документе, «сессия без лечения» не является тем же событием, что и период времени, разделяющий события дозирования, составляющие схему с многократным дозированием, которые осуществляют в течение периода времени в ходе сессии лечения. Если введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, во время сессии лечения представляет собой повторяющееся введение, то сессия без лечения длится дольше, чем указанный разделяющий период между этими повторяющимися введениями во время сессии лечения.

[214] Схема дозирования может быть определена с помощью ряда способов. Например, уровень иммуносупрессии может быть приведен к уровню, желаемому для каждого пациента, которого лечат (персонализированная терапия), путем индивидуального контроля уровня или активности ИФН- γ -продуцирующих лейкоцитов или скорости пролиферации лейкоцитов в ответ на стимуляцию и эмпирической корректировки сессии лечения, частоты введения и интервальной сессии для конкретного пациента, что определяют по результатам мониторинга.

[215] В некоторых вариантах реализации сессия лечения включает введение индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, для достижения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}), и эта EC_{50} поддерживается во время сессии лечения в течение определенного периода времени, по завершении которого введение прекращают для снижения уровня модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, до уровня ниже субтерапевтических уровней. Период без лечения продолжается в течение определенного периода времени и/или до тех пор, пока благоприятное действие в отношении когнитивной функции поддерживается на уровне выше уровня до начала лечения или выше уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения. Согласно аспектам этого варианта реализации поддерживается такое благоприятное действие в отношении когнитивной функции, которое демонстрирует

улучшение когнитивной функции с превышением на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% уровня когнитивной функции до начала лечения или уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения.

[216] В некоторых вариантах реализации сессия лечения включает введение индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением минимальной эффективной концентрации (МЭК) или большей концентрации, и эта МЭК поддерживается во время сессии лечения в течение определенного периода времени, по завершении которого введение прекращают для снижения уровня модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, до уровней ниже субтерапевтических уровней. Период без лечения продолжается в течение определенного периода времени и/или до тех пор, пока благоприятное действие в отношении когнитивной функции поддерживается на уровне выше уровня до начала лечения или выше уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения. Согласно аспектам этого варианта реализации поддерживается такое благоприятное действие в отношении когнитивной функции, которое демонстрирует улучшение когнитивной функции с превышением на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% уровня когнитивной функции до начала лечения или уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения.

[217] В некоторых вариантах реализации сессия лечения включает введение индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}), и эта IC_{50} поддерживается во время сессии лечения в течение определенного периода времени, по завершении которого введение прекращают для снижения уровня модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, до уровней ниже субтерапевтических уровней. Период без лечения продолжается в течение определенного периода времени и/или до тех пор, пока

благоприятное действие в отношении когнитивной функции поддерживается на уровне выше уровня до начала лечения или выше уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения. Согласно аспектам этого варианта реализации поддерживается такое благоприятное действие в отношении когнитивной функции, которое демонстрирует улучшение когнитивной функции с превышением на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% уровня когнитивной функции до начала лечения или уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения.

[218] В некоторых вариантах реализации сессия лечения включает введение индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением занятости мишени 50% или более, и эта занятость мишени поддерживается во время сессии лечения в течение определенного периода времени, по завершении которого введение прекращают для снижения занятости мишени модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, до уровней ниже субтерапевтических уровней. Период без лечения продолжается в течение определенного периода времени и/или до тех пор, пока благоприятное действие в отношении когнитивной функции поддерживается на уровне выше уровня до начала лечения или выше уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения. Согласно аспектам этого варианта реализации поддерживается такое благоприятное действие в отношении когнитивной функции, которое демонстрирует улучшение когнитивной функции с превышением на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% уровня когнитивной функции до начала лечения или уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения.

[219] В некоторых вариантах реализации сессия лечения включает введение индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с достижением концентрации в сыворотке 1×10^{-9} М или более, и эта концентрация в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение определенного периода времени, по

завершении которого введение прекращают для снижения концентрации в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, до уровней ниже субтерапевтических уровней. Период без лечения продолжается в течение определенного периода времени и/или до тех пор, пока благоприятное действие в отношении когнитивной функции поддерживается на уровне выше уровня до начала лечения или выше уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения. Согласно аспектам этого варианта реализации поддерживается такое благоприятное действие в отношении когнитивной функции, которое демонстрирует улучшение когнитивной функции с превышением на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% уровня когнитивной функции до начала лечения или уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения.

[220] В некоторых вариантах реализации сессия лечения включает введение индивидууму модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с достижением концентрации в сыворотке 0,15 мкг/мл или более, и эта концентрация в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение определенного периода времени, по завершении которого введение прекращают для снижения концентрации в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, до уровней ниже субтерапевтических уровней. Период без лечения продолжается в течение определенного периода времени и/или до тех пор, пока благоприятное действие в отношении когнитивной функции поддерживается на уровне выше уровня до начала лечения или выше уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения. Согласно аспектам этого варианта реализации поддерживается такое благоприятное действие в отношении когнитивной функции, которое демонстрирует улучшение когнитивной функции с превышением на, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% уровня когнитивной функции до начала лечения или уровня когнитивной функции перед последней сессией лечения.

[221] В некоторых вариантах реализации сессия лечения может представлять собой однократное введение или может включать многократные введения в течение предписанного периода времени. В аспектах этого варианта реализации сессия лечения может представлять собой многократные введения, осуществляемые в течение курса, имеющего продолжительность, например, от 1 дня до одной недели, от 1 дня до двух недель, от 2 дней до двух недель, от 3 дней до двух недель, от 4 дней до двух недель, от 5 дней до двух недель, от 6 дней до двух недель, от одной недели до двух недель, от 10 дней до двух недель. Например, сессия лечения может включать два введения, оба из которых осуществляют в течение одной недели, например, второе введение осуществляют через 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней после первого введения. В другом примере сессия лечения может включать три введения, все из которых осуществляют в течение одной недели, например, осуществляют через 1, 2 или 3 дня после предыдущего введения. В качестве другого примера, сессия лечения может включать три введения, все из которых осуществляют в течение двух недель, например, осуществляют через 1, 2, 3, 4 или 5 дней после предыдущего введения. В качестве другого примера, сессия лечения может включать четыре введения, все из которых осуществляют в течение двух недель, например, осуществляют через 1, 2, 3 или 4 дня после предыдущего введения.

[222] В некоторых вариантах реализации интервальная сессия без лечения может иметь продолжительность от одной недели до шести месяцев, например, от 2 недель до 4 недель, от 3 недель до 4 недель, от 2 недель до 5 недель, от 3 недель до 5 недель, от 4 недель до 5 недель, от 2 недель до 6 недель, от 3 недель до 6 недель, от 4 недель до 6 недель, от 5 недель до 6 недель, от 2 недель до 2 месяцев, от 3 недель до 2 месяцев, от 4 недель до 2 месяцев, от 5 недель до 2 месяцев, от 6 недель до 2 месяцев, от 7 недель до 2 месяцев, от 2 месяцев до 3 месяцев, от 2 месяцев до 4 месяцев, от 3 месяцев до 4 месяцев, от 3 месяцев до 5 месяцев, от 3 месяцев до 5 месяцев, от 4 месяцев до 5 месяцев, от 1 недели до 6 месяцев, от 2 недель до 6 месяцев, от 3 недель до 6 месяцев, от 4 недель до 6 месяцев, от 6 недель до 6 месяцев, от 2 месяцев до 6 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 4 месяцев до 6 месяцев или от 5 месяцев до 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации интервальная сессия без лечения может иметь продолжительность от 1 до 2 месяцев, от 1 до 3 месяцев или от 2 до 3 месяцев.

[223] Во время сессии лечения введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может представлять собой однократное введение или

повторяющееся введение, например, модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе, можно вводить только один раз и затем сразу после сессии без лечения, либо их можно вводить ежедневно или один раз в два, три, четыре, пять или шесть дней или один раз в неделю в течение двух недель. Эта частота введения может быть основана на общепринятой практике в данной области техники и, в конечном итоге, может быть определена лечащими врачами в клинических испытаниях. В качестве альтернативы, частота повторяющегося введения во время сессии лечения может быть адаптирована в соответствии с природой модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. Следует понимать, что, когда модифицированное антитело против PD-L1, раскрытое в настоящем документе, и/или терапевтическую композицию, раскрытую в настоящем документе, вводят во время сессии лечения с относительно низкой частотой, например, один раз в неделю в течение двух недель, то за этой сессией лечения следует интервальная сессия без лечения, длительность которой превышает период между повторяющимися введениями во время сессии лечения (то есть в данном примере составляет более чем одну неделю). В данном примере перерыв между введениями длительностью одна неделя во время сессии лечения не считается интервальной сессией.

[224] Если сессия лечения состоит из однократного введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, то схема дозирования определяется длительностью интервала без лечения таким образом, что за однократным введением модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, следует интервал без лечения продолжительностью 7, 8, 9, 10, 12, 14, 18, 21, 24, 28 или 30 дней или более до следующей сессии лечения с однократным введением. В частности, схема дозирования состоит из однократных введений, которые чередуются с интервалами без лечения продолжительностью 2, 3 или 4 недели. Кроме того, схема дозирования может состоять из однократного введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, которое чередуется с интервалами без лечения продолжительностью от 2 до 4 недель, от 2 до 3 недель или от 3 до 4 недель.

[225] Если сессия лечения состоит из многократных введений, то схема дозирования определяется длительностью интервала без лечения таким образом, что за многократными введениями модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемыми в течение одной недели, следует интервал без лечения продолжительностью 7, 10, 12, 14, 18, 21, 24, 28 или 30 дней или дольше до следующей сессии лечения с многократными введениями. В частности, схема дозирования может состоять из многократных введений модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемых в течение одной недели, которые чередуются с интервалами без лечения продолжительностью 2 или 3 или 4 недели. Кроме того, схема дозирования может состоять из многократных введений модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемых в течение одной недели, которые чередуются с интервалами без лечения продолжительностью от 2 до 4 недель, от 2 до 3 недель или от 3 до 4 недель.

[226] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемые в течение двух недель с последующим интервалом без лечения продолжительностью 2 недели, 3 недели или 1, 2, 3 или 4 месяца или дольше до следующей сессии лечения с многократными введениями. В частности, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемые в течение двух недель, которые чередуются с интервалами без лечения продолжительностью 1, 2, 3 или 4 месяца. Кроме того, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, осуществляемые в течение двух недель, которые чередуются с интервалами без лечения продолжительностью от 1 до 2 месяцев, от 1 до 3 месяцев, от 1 до 4 месяцев, от 2 до 3 месяцев, от 2 до 4 месяцев или от 3 до 4 месяцев.

[227] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с достижением концентрации в сыворотке антитела против PD-L1, составляющей 1×10^{-9} М или более, и эта концентрация в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, во время сессии лечения может достигаться активно или пассивно.

[228] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с достижением концентрации в сыворотке антитела против PD-L1, составляющей 0,15 мкг/мл или более, и эта концентрация в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[229] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1,

раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением EC_{50} , МЭК или IC_{50} в течение периода от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которого уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда содержание модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне в течение периода от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение уровня модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[230] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением занятости мишени 50% или более для антитела против PD-L1 в течение периода от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которого уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда занятость мишени модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне в течение периода от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение занятости мишени модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[231] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с повышением концентрации ИФН- γ в сыворотке в 1 раз или более относительно базального уровня, и эта концентрация ИФН- γ в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой концентрация ИФН- γ в сыворотке является субтерапевтической. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда

концентрация ИФН- γ в сыворотке находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации ИФН- γ в сыворотке может достигаться активно или пассивно.

[232] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с повышением концентрации CXCL10 в сыворотке в 1 раз или более относительно базального уровня, и эта концентрация CXCL10 в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой концентрация CXCL10 в сыворотке является субтерапевтической. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация CXCL10 в сыворотке находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации CXCL10 в сыворотке может достигаться активно или пассивно.

[233] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую однократное введение модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с увеличением популяции Т-клеток памяти на 50% или более относительно базального уровня, и этот уровень популяции Т-клеток памяти поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой уровень популяции Т-клеток памяти является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда уровень популяции Т-клеток памяти находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение уровня популяции Т-клеток памяти может достигаться активно или пассивно.

[234] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с достижением концентрации в сыворотке антитела против PD-L1, составляющей 1×10^{-9} М или более, и эта концентрация в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[235] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с достижением концентрации в сыворотке антитела против PD-L1, составляющей 0,15 мкг/мл или более, и эта концентрация в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации в сыворотке модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[236] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1,

раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением EC_{50} , МЭК или IC_{50} в течение периода от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которого уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда содержание антитела против PD-L1 находится на субтерапевтическом уровне в течение периода от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение уровня модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[237] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с обеспечением занятости мишени 50% или более для антитела против PD-L1 в течение периода от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которого уровень антитела против PD-L1 является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда занятость мишени модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, находится на субтерапевтическом уровне в течение периода от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение занятости мишени модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может достигаться активно или пассивно.

[238] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с повышением концентрации ИФН- γ в сыворотке в 1 раз или более относительно базального уровня, и эта концентрация ИФН- γ в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой концентрация ИФН- γ в сыворотке является субтерапевтической. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация ИФН- γ в сыворотке находится на субтерапевтическом уровне, и период без

лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации ИФН-γ в сыворотке может достигаться активно или пассивно.

[239] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с повышением концентрации CXCL10 в сыворотке в 1 раз или более относительно базального уровня, и эта концентрация CXCL10 в сыворотке поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой концентрация CXCL10 в сыворотке является субтерапевтической. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда концентрация CXCL10 в сыворотке находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение концентрации CXCL10 в сыворотке может достигаться активно или пассивно.

[240] В качестве другого примера, схема дозирования может включать сессию лечения, включающую многократные введения модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и/или терапевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с увеличением популяции Т-клеток памяти на 50% или более относительно базального уровня, и этот уровень популяции Т-клеток памяти поддерживается во время сессии лечения в течение от примерно 4 до примерно 7 дней, от примерно 5 до примерно 10 дней, от примерно 7 до примерно 10 дней или от примерно 7 до примерно 14 дней, по завершении которой уровень популяции Т-клеток памяти является субтерапевтическим. За этой сессией лечения следует сессия без лечения, когда уровень популяции Т-клеток памяти находится на субтерапевтическом уровне, и период без лечения продолжается в течение от примерно 10 до примерно 30 дней, после чего проводят следующую сессию лечения. Снижение уровня популяции Т-клеток памяти может достигаться активно или пассивно.

[241] В аспектах настоящего описания раскрыт, в частности, полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую модифицированное антитело

против PD-L1, раскрытое в настоящем документе. В одном варианте реализации полинуклеотид содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может быть оптимизированным по кодонному составу. Кроме того, полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может дополнительно включать полинуклеотид, кодирующий сигнальный пептид, подходящий для эффективного процессинга кодируемого полипептида при экспрессии в системе экспрессии с использованием клеток. В аспектах этого варианта реализации полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, содержит SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 65. В других аспектах этого варианта реализации полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, содержит SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 или SEQ ID NO: 81.

[242] В одном варианте реализации полинуклеотид содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может быть оптимизированным по кодонному составу. Кроме того, полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, может дополнительно включать полинуклеотид, кодирующий сигнальный пептид, подходящий для эффективного процессинга кодируемого полипептида при экспрессии в системе экспрессии с использованием клеток. В аспектах этого варианта реализации полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, содержит SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83. В других

аспектах этого варианта реализации полинуклеотид, кодирующий легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, содержит SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.

[243] В аспектах настоящего описания раскрыта, в частности, экспрессионная конструкция. Экспрессионная конструкция содержит полинуклеотид, раскрытый в настоящем документе, который функционально связан с вектором экспрессии, подходящим для экспрессии полипептида, кодируемого последовательностью нуклеиновой кислоты, раскрытой в настоящем документе, в клетке или бесклеточном экстракте. Для экспрессии молекулы полинуклеотида, кодирующей модифицированный клостридиальный токсин, может быть использован широкий ряд векторов экспрессии, включая, без ограничения, вирусный вектор экспрессии; прокариотический вектор экспрессии; эукариотические векторы экспрессии, такие как, например, дрожжевой вектор экспрессии, вектор для экспрессии в клетках насекомых и вектор для экспрессии в клетках млекопитающих; и вектор для экспрессии в бесклеточном экстракте. Кроме того, следует понимать, что векторы экспрессии могут содержать регуляторные элементы, такие как, например, конститутивный, тканеспецифичный, клеточно-специфичный или индуцибельный промоторный элемент, энхансерный элемент или оба этих элемента.

[244] Как правило, полинуклеотид, раскрытый в настоящем документе, субклонирован в вектор экспрессии для создания экспрессионной конструкции. В некоторых вариантах реализации получают отдельные экспрессионные конструкции, при этом одна экспрессионная конструкция кодирует полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, а другая экспрессионная конструкция кодирует полинуклеотид, кодирующий легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации единая экспрессионная конструкция кодирует как тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, так и легкую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. Такие единые экспрессионные конструкции могут содержать участок внутренней посадки рибосомы (IRES), расположенный между последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе, и последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей легкую цепь

модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации нуклеотидная последовательность как таковая или последовательность молекулы нуклеиновой кислоты вектора содержит вирусный саморасщепляющийся пептид 2A, расположенный между нуклеотидной последовательностью, кодирующей тяжелую цепь, и нуклеотидной последовательностью, кодирующей легкую цепь. В частности, вирусный саморасщепляющийся пептид 2A может быть выбран из группы, состоящей из T2A из вируса *Thosea asigna* (TaV), F2A из вируса ящура (FMDV), E2A из вируса ринита А лошадей (ERAV) и P2A из тешовируса-1 свиней (PTV1).

[245] Экспрессионная конструкция, раскрытая в настоящем документе, может временно или стабильно быть введена в подходящие клетки-хозяева и поддерживаться в них путем, например, трансфекции или трансдукции, для обеспечения экспрессии и надлежащей сборки модифицированного антитела против PD-L1, раскрытого в настоящем документе. Стабильно поддерживаемые экспрессионные конструкции могут быть внехромосомными и реплицироваться автономно, либо могут быть интегрированы в хромосомный материал клетки и реплицироваться неавтономно. Экспрессируемое после этого модифицированное антитело против PD-L1 затем может быть очищено, выделено и исследовано на активность. Процедуры и способ для рекомбинантного получения антител, а также способы скрининга на активность хорошо известны специалисту в данной области техники.

[246] Аспекты настоящего изобретения также могут быть описаны следующим образом:

1. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
2. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 1, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
3. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное

модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.

4. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1 или 3, содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 38, где одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
5. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 2-4, дополнительно содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 38, где одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
6. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 5, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
7. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-6, дополнительно содержащее легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
8. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 7, где вариабельная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
9. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 7 или 8, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи.
10. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1 или 3, содержащее константный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 108, при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
11. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 2-4, дополнительно содержащее константный домен тяжелой цепи, представленный в

- SEQ ID NO: 108, при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
12. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 11, где константный домен тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57.
 13. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 10-12, дополнительно содержащее вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8; и вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
 14. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 13, где вариабельная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
 15. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 13 или 14, где вариабельная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
 16. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 15, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи.
 17. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь, и при этом указанное модифицированное антитело против PD-L1 одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
 18. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 17, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
 19. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь, и при этом указанное модифицированное антитело против PD-L1 одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для повышения скорости выведения

модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.

20. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 17 или 19, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и где одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
21. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 18-20, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
22. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 21, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
23. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 17-22, где легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO 15.
24. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 23, где вариабельная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
25. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 23 или 24, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи.
26. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 17 или 19, где тяжелая цепь содержит константный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
27. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 18-20, где тяжелая цепь содержит константный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.

28. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 27, где константный домен тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57.
29. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 26-28, дополнительно содержащее вариабельную область тяжелой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8; и вариабельную область легкой цепи, включая CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13 и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
30. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 29, где вариабельная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
31. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 29 или 30, где вариабельная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
32. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 31, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи.
33. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, и легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в константном домене тяжелой цепи для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
34. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 7, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в константном домене тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
35. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, и легкую цепь, содержащую вариабельный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при

этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в константном домене тяжелой цепи для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в константном домене тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.

36. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 33 или 35, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
37. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 34-36, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
38. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 37, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
39. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 33-38, где переменная область легкой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
40. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 39, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
41. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 33 или 35, где константный домен тяжелой цепи представлен в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
42. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 34-36, где константный домен тяжелой цепи представлен в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.

43. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 42, где константный домен тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57.
44. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 41-43, где переменная область тяжелой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8; и переменная область легкой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
45. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 44, где переменная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
46. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 44 или 45, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
47. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, содержащий нижнюю шарнирную область, домен CH2 и домен CH3, и легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в домене CH2 и/или домене CH3 для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
48. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 47, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в нижней шарнирной области и/или домене CH2 для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
49. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, содержащий нижнюю шарнирную область, домен CH2 и домен CH3, и легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при этом

модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в домене CH2 и/или домене CH3 для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в нижней шарнирной области и/или домене CH2 для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.

50. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 47 или 49, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
51. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 48-50, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
52. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 51, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
53. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 47-52, где переменная область легкой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
54. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 53, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
55. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 47 или 49, где константный домен тяжелой цепи представлен в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
56. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 48-50, где константный домен тяжелой цепи представлен в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.

57. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 56, где константный домен тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57.
58. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 55-57, где переменная область тяжелой цепи включает CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8; и переменная область легкой цепи включает CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
59. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 58, где переменная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
60. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 58 или 59, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
61. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57; и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15, при этом указанное модифицированное антитело против PD-L1 имеет скорость выведения из крови, которая повышена по сравнению немодифицированным антителом против PD-L1; и при этом модифицированное антитело против PD-L1 лишено эффекторной функции, связанной с Fc.
62. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 61, где переменная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
63. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 61 или 62, где константная область тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 54.
64. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 63, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41.

65. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 61 или 62, где константная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 55.
66. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 65, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 42.
67. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 61 или 62, где константная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 56.
68. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 67, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 43.
69. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 61 или 62, где константная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 57.
70. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 69, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 44.
71. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 61-70, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи.
72. Антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 71, где константная область легкой цепи представляет собой константную область легкой цепи каппа или константную область легкой цепи лямбда.
73. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 72, где константная область легкой цепи каппа представляет собой SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20.
74. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 72, где константная область легкой цепи лямбда представляет собой SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 31.
75. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 61-74, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
76. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 61-75, где легкая цепь представляет собой SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.
77. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44; и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21.

78. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 42; и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21.
79. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57; и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20.
80. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 55; и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16.
81. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-80, имеющее период полужизни от примерно 30 часов до примерно 36 часов, от примерно 30 часов до примерно 42 часов, от примерно 30 часов до примерно 48 часов, от примерно 32 часов до примерно 36 часов, от примерно 32 часов до примерно 42 часов, от примерно 32 часов до примерно 48 часов, от примерно 34 часов до примерно 36 часов, от примерно 34 часов до примерно 42 часов, от примерно 34 часов до примерно 48 часов, от примерно 36 часов до примерно 42 часов, от примерно 36 часов до примерно 48 часов, от примерно 42 часов до примерно 48 часов, от примерно 1 дня до примерно 2 дней, от примерно 1 дня до примерно 3 дней, от примерно 1 дня до примерно 4 дней, от примерно 1 дня до примерно 5 дней, от примерно 1 дня до примерно 6 дней, от примерно 1 дня до примерно 7 дней, от примерно 2 дней до примерно 3 дней, от примерно 2 дней до примерно 4 дней, от примерно 2 дней до примерно 5 дней, от примерно 2 дней до примерно 6 дней, от примерно 2 дней до примерно 7 дней, от примерно 3 дней до примерно 4 дней, от примерно 3 дней до примерно 5 дней, от примерно 3 дней до примерно 6 дней, от примерно 3 дней до примерно 7 дней, от примерно 4 дней до примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

примерно 5 дней, от примерно 4 дней до примерно 6 дней, от примерно 4 дней до примерно 7 дней, от примерно 5 дней до примерно 6 дней, от примерно 5 дней до примерно 7 дней или от примерно 6 дней до примерно 7 дней.

84. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
85. Применение модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83 для получения медикамента для лечения нейродегенеративного заболевания.
86. Применение согласно варианту реализации 85, где нейродегенеративное заболевание включает связанную с возрастом деменцию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз; вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, таупатию, дегенеративные изменения сетчатки; переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва; глаукому; увеит; депрессию; травматический стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, умеренные когнитивные нарушения, заднюю корковую атрофию, первичную прогрессирующую афазия, прогрессирующий надъядерный паралич или повреждение ЦНС.
87. Применение модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83 для получения медикамента для лечения болезни Альцгеймера.
88. Фармацевтический набор, содержащий модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
89. Фармацевтический набор, содержащий фармацевтическую композицию согласно варианту реализации 84.
90. Фармацевтический набор, содержащий медикамент согласно варианту реализации 85.
91. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
92. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции согласно варианту реализации 84.

93. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту медикамента согласно варианту реализации 85.
94. Способ согласно любому из вариантов реализации 91-93, где нейродегенеративное заболевание включает связанную с возрастом деменцию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз; вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, таупатию, дегенеративные изменения сетчатки; переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва; глаукому; увеит; депрессию; травматический стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, умеренные когнитивные нарушения, заднюю корковую атрофию, первичную прогрессирующую афазию, прогрессирующий надъядерный паралич или повреждение ЦНС.
95. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83 для применения для лечения нейродегенеративного заболевания.
96. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 95, где нейродегенеративное заболевание включает связанную с возрастом деменцию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз; вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, таупатию, дегенеративные изменения сетчатки; переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва; глаукому; увеит; депрессию; травматический стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, умеренные когнитивные нарушения, заднюю корковую атрофию, первичную прогрессирующую афазию, прогрессирующий надъядерный паралич или повреждение ЦНС.
97. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
98. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции согласно варианту реализации 84.
99. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту медикамента согласно варианту реализации 85.

100. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83 для применения для лечения болезни Альцгеймера.
101. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
102. Полинуклеотид согласно варианту реализации 101, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая тяжелую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 65.
103. Полинуклеотид согласно варианту реализации 101, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83.
104. Полинуклеотид, представленный в SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.
105. Экспрессионная конструкция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
106. Экспрессионная конструкция согласно варианту реализации 105, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая тяжелую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 65.
107. Экспрессионная конструкция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 1-83.
108. Экспрессионная конструкция согласно варианту реализации 107, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83.
109. Экспрессионная конструкция, содержащая SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65,

- SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.
- 110.Способ получения модифицированного антитела против PD-L1, включающий экспрессию в клетке-хозяине первой и второй экспрессионной конструкции, где первая экспрессионная конструкция определена вариантом реализации 105 или 106, а вторая экспрессионная конструкция определена вариантом реализации 107 или 108.
- 111.Способ получения модифицированного антитела против PD-L1, включающий экспрессию в клетке-хозяине первой и второй экспрессионной конструкции, где первая экспрессионная конструкция содержит SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 или SEQ ID NO: 81, и вторая экспрессионная конструкция содержит SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.
- 112.Способ согласно варианту реализации 110 или 111, дополнительно включающий очищение модифицированного антитела против PD-L1.
- 113.Способ согласно вариантам реализации 110-112, где полученное модифицированное антитело против PD-L1 определено любым из вариантов реализации 1-83.
- 114.Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
- 115.Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 114, где переменная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
- 116.Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 115, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
- 117.Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-116, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.

118. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-117, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи каппа.
119. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно варианту реализации 118, где константная область легкой цепи каппа представляет собой SEQ ID NO: 16.
120. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-119, где легкая цепь представляет собой SEQ ID NO: 21.
121. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57; и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16.
122. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121.
123. Фармацевтический набор, содержащий модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121 или фармацевтическую композицию согласно варианту реализации 122.
124. Модифицированное антитело против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121, фармацевтическая композиция согласно варианту реализации 122 или фармацевтический набор согласно варианту реализации 123 для лечения болезни Альцгеймера.
125. Применение модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121 или фармацевтической композиции согласно варианту реализации 122 для получения с для лечения болезни Альцгеймера.
126. Применение модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121, фармацевтической композиции согласно варианту реализации 122 или фармацевтического набора согласно варианту реализации 123 для лечения болезни Альцгеймера.
127. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121, фармацевтической композиции согласно варианту реализации 122, фармацевтического набора согласно варианту реализации 123 или медикамента согласно варианту реализации 125.

- 128.Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 согласно любому из вариантов реализации 114-121.
- 129.Полинуклеотид согласно варианту реализации 128, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая тяжелую цепь, содержит SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 65.
- 130.Полинуклеотид согласно варианту реализации 128 или 129, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь, содержит SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83.
- 131.Экспрессионная конструкция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь из модифицированного антитела против PD-L1, согласно варианту реализации 128 или 129.
- 132.Экспрессионная конструкция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь из модифицированного антитела против PD-L1, согласно варианту реализации 128 или 130.
- 133.Способ получения модифицированного антитела против PD-L1, включающий экспрессию в клетке-хозяине первой и второй экспрессионной конструкции, где первая экспрессионная конструкция определена вариантом реализации 131, а вторая экспрессионная конструкция определена вариантом реализации 132.
- 134.Способ согласно варианту реализации 133, где полученное модифицированное антитело против PD-L1 определено любым из вариантов реализации 114-121.

ПРИМЕРЫ

[247] Следующие неограничивающие примеры приведены только в иллюстративных целях для облегчения более полного понимания рассматриваемых типовых вариантов реализации. Указанные примеры не следует считать ограничивающими любой из вариантов реализации, описанных в настоящем документе, включая варианты реализации, которые относятся к антителам, терапевтическим композициям или способам и применениям, описанным в настоящем документе.

[248] Во всех исследованиях, описанных в настоящем документе, использовали две различные модели на животных, модель на мышах 5XFAD для болезни Альцгеймера (БА) и модель на мышах DM-hTAU для деменции. Трансгенные мыши 5XFAD экспрессируют мутантный APP(695) человека со шведскими (K670N, M671L), флоридскими (I716V) и лондонскими (V717I) мутациями наследственной болезни Альцгеймера (НБА) наряду с PS1 человека, несущим две мутации НБА: M146L и L286V. Мыши 5XFAD воспроизводят основные признаки болезни Альцгеймера, то есть амилоидную патологию, воспаление головного мозга и потерю нейронов (Oakley et al, 2006). У мышей 5XFAD снижение показателей пространственного обучения/памяти, зависящих от гиппокампа, по сравнению с таковыми у соответствующих по возрасту мышей дикого типа (WT) может быть детектировано начиная с возраста 5-6 месяцев с использованием водного лабиринта с радиальными рукавами (RAWM) (Puzzo et al, 2014).

[249] Модель DM-hTAU представляет собой трансгенную мышь, экспрессирующую ген тау-белка человека (htau) с двумя мутациями, K257T/P301S (двойной мутант, DM), которые связаны с тяжелыми фенотипическими проявлениями лобно-височной деменции у человека. У этих мышей образуются нейрофибриллярные клубки (NFT), характерные для широкого спектра таупатий, включая болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания. Патологические проявления у этих мышей включают когнитивные расстройства, нейровоспаление, активацию глиальных клеток и фосфорилирование тау-белков, а также накопление агрегированного тау-белка в головном мозге (Rosenmann et al, 2008). У мышей DM-hTAU снижение навыков обучения определяли путем тестирования поведенческой активности с использованием теста спонтанного чередования в Т-образном лабиринте. Снижение навыков обучения обычно выявляется в возрасте от 7 до 8 месяцев. Тест включает ознакомление животного с Т-образным лабиринтом с 3 рукавами, один из которых закрыт (является новым). Здоровые мыши предпочитают посещать незнакомое пространство, поэтому при открытии закрытого рукава животные дикого типа (WT) предпочитают заходить в новый рукав, и, таким образом, проводят более 60% общего времени (в среднем 80 из 120 секунд) в новом рукаве. В противоположность этому, мыши DM-hTAU не проявляли предпочтений по отношению к новому рукаву (примерно 30% общего времени на каждый рукав).

Пример 1

**Активность антитела против PD-L1 облегчает проникновение макрофагов
моноцитарного происхождения в паренхиму пораженного заболеванием головного
мозга для устранения нейрогенных патологий**

[250] В патологических условиях моноциты рекрутируются в ткани, где они дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки (ДК). Было показано, что они незаменимы для иммунологической защиты от патогенов, опухолевых клеток и, как было показано за последнее десятилетие, устранения нейродегенеративных заболеваний. Чтобы проверить, зависит ли благоприятное действие лечения, направленного на PD-L1, от хоминга моноцитов в головной мозг, авторы изобретения использовали тот факт, что направленная миграция моноцитов в ткани, в том числе в головной мозг, зависит от CCR2-лиганда 2 (CCL2; также известного как MCP1), который облегчает эмиграцию моноцитов Ly6Chi из костного мозга в ткани. Известно, что нейтрализующие антитела к CCR2 нарушали хоминг макрофагов моноцитарного происхождения в ЦНС, и что они способствуют восстановлению после повреждения спинного мозга.

[251] Для оценки роли макрофагов моноцитарного происхождения в процессе репарации, индуцированной антителом против PD-L1, мышам DM-hTAU вводили антитела против CCR2 (клон MC21) каждые 3 дня, начиная за 3 дня до введения антитела против PD-L1, вплоть до дня 12 после введения антитела против PD-L1 (**ФИГ. 1A**). После применения антитела против PD-L1 происходит хоминг моноцитов в головной мозг, и через 2 недели их количество выше по сравнению с 1 неделей после лечения. В этот эксперимент были включены 5 групп животных: 1) Мыши дикого типа; 2) DM-hTAU, получавшие лечение 1,5 мг контрольного антитела IgG2b крысы против KLH; 3) DM-hTAU, получавшие лечение 1,5 мг моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell); 4) DM-hTAU, получавшие повторяющееся лечение только антителом против CCR2 (MC21); и 5) DM-hTAU, получавшие лечение как антителом против CCR2 (MC21), так и антителом против PD-L1. Через месяц после лечения всех мышей оценивали в отношении их когнитивного функционирования с помощью трех независимых подходов: Т-образного лабиринта (**ФИГ. 1C**), Y-образного лабиринта (**ФИГ. 1D**) и распознавания новых объектов (NOR) (**ФИГ. 1E**). Для анализа поведенческих данных выполняли три однофакторных дисперсионных анализа ANOVA. За неделю до первого введения животным проводили предварительный тест с использованием Т-образного лабиринта с целью оценки их

когнитивного функционирования перед любым терапевтическим вмешательством (ФИГ. 1B).

[252] Значимый основной эффект лечения антителом против PD-L1 был детектирован для каждого из когнитивных тестов (Y-образный лабиринт: $F(4,52)=12,48$, $p>0,0001$; T-образный лабиринт: $F(4,56)=9,068$, $p<0,0001$; NOR: $F(4,52)=12,48$, $p<0,0001$). Чтобы оценить значимые различия между экспериментальными группами, для каждого из поведенческих тестов проводили анализ с использованием критерия Тьюки для множественных сравнений. Значимые различия представлены следующим образом: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$. Данные показали, что антитело против CCR2 подавляло эффект терапии, нацеленной на PD-L1. Кроме того, лечение антителом против CCR2 избирательно снижало только уровень моноцитов, но не других популяций Т-клеток/лейкоцитов в крови и селезенке (ФИГ. 2A-D). Эти результаты показали, что антитело против CCR2 подавляло эффект терапии, нацеленной на PD-L1, путем избирательного снижения уровня моноцитов.

[253] Чтобы проверить, происходит ли усиленная миграция иммунных клеток в головной мозг после лечения антителом против PD-L1, ткань паренхимы головного мозга мышей DM-hTAU анализировали с помощью проточной цитометрии на наличие инфильтрирующих миелоидных клеток $CD45^{high}/CD11b^{high}$. Эта популяция в основном состоит из инфильтрирующих клеток, в отличие от $CD45^{low}CD11b^{low}$ или промежуточной популяции, которые представляют собой резидентную микроглию. Головной мозг тех же мышей извлекали через 2 недели после лечения либо моноклональным антителом крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) ($n=10$), либо антитела крысы IgG2b против KLH в качестве контроля ($n=16$). Клетки из этих образцов головного мозга собирали и окрашивали методами иммуногистохимии с использованием меченых флуорохромом моноклональных антител: конъюгированных с Brilliant-violet 421 антител против CD45, конъюгированных с PE антител против CD11b, конъюгированных с FITC антител против CD11b и конъюгированных с APC антител против Ly6C. Клетки анализировали на цитометре LSRII (BD Biosciences) с использованием программного обеспечения FlowJo (ФИГ. 3A). В каждом эксперименте для идентификации представляющих интерес популяций и исключения других популяций использовали соответствующие группы отрицательного контроля, положительные контроли и образцы с окрашиванием одним агентом для каждой ткани. Объединены результаты двух независимых экспериментов.

Данные представлены в виде среднего $\pm$ С.О.С.; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$. Количественный анализ клеток $CD45^{\text{high}}/CD11b^{\text{high}}$ в головном мозге продемонстрировал значимое увеличение содержания инфильтрирующих клеток $CD45^{\text{high}}/CD11b^{\text{high}}$ в головном мозге мышей DM-hTAU, получавших лечение антителом против PD-L1, по сравнению с таковым у мышей, получавших лечение контрольным антителом IgG2b крысы против KLH (ФИГ. 3В). Результаты указывают, что лечение антителом против PD-L1 облегчало рекрутинг макрофагов моноцитарного происхождения ($CD45^{\text{high}}/CD11b^{\text{high}}$) в паренхиму головного мозга.

[254] Для подтверждения наблюдения, основанного на принадлежности к клеточной линии и высокой экспрессии CD45 и CD11b, вышеуказанный эксперимент повторяли с мышами с химерным костным мозгом (КМ), при этом донорские клетки КМ брали у мышей с мечеными GFP гематопозитическими клетками. Для получения такой химеры мышей-реципиентов DM-hTAU подвергали воздействию летальной дозы облучения, при этом пучок излучения нацеливали на нижнюю часть тела, не допуская облучения головы, после чего проводили трансплантацию КМ. После подтверждения химеризма животные получали лечение либо моноклональным антителом крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) ($n=4$), либо контрольным антителом IgG2b крысы против KLH ($n=6$). Головной мозг анализировали через 2 недели после введения антитела. Анализ с помощью проточной цитометрии показал, что среди клеток $CD45^{\text{high}}CD11b^{\text{high}}$ примерно 50% клеток являлись GFP^+ , что согласуется со степенью химеризма и подтверждает их идентичность в качестве инфильтрирующих моноцитов, а не активированной резидентной микроглии (ФИГ. 4А). Среди клеток $CD45^{\text{low}}CD11b^+$ не наблюдали клеток GFP^+ . Отметим, что гейтировали только миелоидные клетки $GFP^+CD45^+CD11b^+$; происходящие из КМ клетки, которые являлись $GFP^+CD45^+CD11b^-$, не анализировали. Лечение антителом против PD-L1 приводило к примерно 3-кратному увеличению встречаемости клеток $GFP^+CD45^{\text{high}}CD11b^{\text{high}}$ у животных по сравнению с контрольными животными, получавшими лечение IgG (ФИГ. 4В). Отметим, что это число является заниженным показателем количества подвергающихся хомингу макрофагов, поскольку химеризм был неполным, и, таким образом, примерно 50% инфильтрирующих клеток не были помечены GFP.

[255] Головной мозг других мышей из того же эксперимента извлекали и подвергали обработке для иммуногистохимического исследования, которое выявило наличие миелоидных клеток $GFP^+IBA^+1^+$ в паренхиме головного мозга (главным образом в коре

головного мозга) после лечения антителом против PD-L1 (ФИГ. 5А). Срезы головного мозга тех же животных также окрашивали на противовоспалительный цитокин IL-10 и наблюдали его колокализацию с инфильтрирующими макрофагами моноцитарного происхождения, но не с микроглией IBA-1⁺GFP⁻ (ФИГ. 5В).

[256] В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что системная иммунная активация в условиях хронических нейродегенеративных заболеваний облегчает проникновение макрофагов, происходящих из периферических моноцитов, в пораженный мозг. Эти эксперименты также указывают на то, что макрофаги моноцитарного происхождения в паренхиме пораженного головного мозга могут способствовать устранению локального воспаления и стимулировать локальную фагоцитарную активность, необходимую для удаления продуктов распада клеток и для выведения патологических конформаций неправильно свернутых и агрегированных белков.

Пример 2

Лечение антителом против PD-L1 улучшает когнитивное функционирование и уменьшает патологию головного мозга

[257] В этом примере описаны эксперименты, демонстрирующие, что лечение антителом против PD-L1 является эффективным для улучшения когнитивного функционирования и уменьшения патологии головного мозга у мышей 5XFAD в качестве модели БА и мышей DM-h-Tau в качестве модели деменции.

[258] В одной серии экспериментов в качестве модели использовали мышей 5XFAD для оценки того, улучшает ли лечение антителом против PD-L1 когнитивное функционирование. У мышей 5XFAD снижение показателей пространственного обучения/памяти, зависящих от гиппокампа, по сравнению с таковыми у соответствующих по возрасту мышей дикого типа (WT) может быть детектировано с использованием водного лабиринта с радиальными рукавами (RAWM) начиная с возраста 5-6 месяцев. Самцы и самки мышей 5XFAD (средние когорты в возрасте 6 месяцев) получали лечение путем однократных инъекций либо моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) в дозе 0,1 мг/мышь (n=8), 0,5 мг/мышь (n=9) или 1,5 мг/мышь (n=9), либо контрольного антитела IgG2b крысы против KLH (клон LTF-2; BioXcell) в дозе 1,5 мг/мышь (n=9) (ФИГ. 6А). Соответствующих по возрасту мышей дикого типа (WT)

использовали в качестве дополнительной контрольной группы (n=10). Значимость рассчитывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями с последующим применением апостериорного критерия Даннетта для множественных сравнений. Несмотря на то, что 0,1 мг антитела против PD-L1 не оказывали какого-либо действия на когнитивное функционирование по сравнению с лечением антителом изотипического контроля (контрольные животные), при применении как дозы 0,5 мг, так и дозы 1,5 мг антитела против PD-L1 наблюдали значимое благоприятное действие у мышей 5XFAD по сравнению с контрольными животными (ФИГ. 6В). Действие лечения было значимым через один месяц после введения антитела и снижалось через 2 месяца после лечения (ФИГ. 6С). Несколько большую эффективность наблюдали у мышей 5XFAD, получавших лечение 1,5 мг/мышь, по сравнению с мышами, получавшими лечение 0,5 мг/мышь (ФИГ. 6В-С).

[259] Для изучения действия лечения антителом против PD-L1 на патологию головного мозга головной мозг мышей 5XFAD анализировали в конце периода исследования, через 2 месяца после лечения, с помощью иммуногистохимии. Головной мозг извлекали после перфузии, получали коронарные срезы толщиной 6 мкм, и проводили иммунное окрашивание 5 срезов от каждой мыши на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) на 4-5 различных заранее определенных глубинах по всей интересующей области (зубчатая извилина или кора головного мозга). Сегментирование положительно окрашенных пикселей на основе гистограмм проводили с использованием программного обеспечения Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Бетесда, штат Мэриленд, США). Алгоритм сегментации вручную применяли к каждому изображению, вычисляя размер выбранной вручную области зубчатой извилины и располагая внутри нее все клетки, демонстрирующие флуоресценцию GFAP. Затем алгоритм определяет общую площадь детектированных клеток (ФИГ. 7А), интенсивность их флуоресценции (ФИГ. 7В) и количество клеток с размером, превышающим 1000 пикселей (ФИГ. 7С). Расчет производят следующим образом: «Площадь/Площадь» представляет собой площадь всех детектированных клеток GFAP⁺, деленную на общую выбранную площадь зубчатой извилины (DG); и «СТCF» представляет собой среднее значение флуоресценции детектированных клеток, скорректированное на среднее значение флуоресценции всей зубчатой извилины. Количественное определение проводили в слепом режиме в отношении принадлежности к группам лечения. Анализ иммуноокрашивания GFAP с использованием маркера астроглиоза и нейровоспаления показал явное действие лечения на снижение астроглиоза,

который наблюдался даже через 8 недель после однократного введения антитела (ФИГ. 7А-С).

[260] В другой серии экспериментов мышей DM-hTAU использовали в качестве модели для оценки того, улучшает ли лечение антителом против PD-L1 когнитивное функционирование. Самцы и самки мышей DM-hTAU (средние когорты в возрасте 9 месяцев) получали лечение путем однократных инъекций либо моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell) в дозе 0,1 мг/мышь (n=7), 0,5 мг/мышь (n=9) или 1,5 мг/мышь (n=9), либо антитела IgG2b крысы против KLN (клон LTF-2; BioXCell) в дозе 1,5 мг/мышь (n=10) (ФИГ. 8А). Соответствующих по возрасту мышей дикого типа (WT) использовали в качестве дополнительной контрольной группы (n=10). Когнитивное функционирование оценивали с помощью теста в Т-образном лабиринте. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Фишера для множественных сравнений. Как и в случае мышей 5xFAD, было обнаружено, что в случае мышей DM-hTAU лечение антителом против PD-L1 эффективно после однократного введения 1,5 мг/мышь или 0,5 мг/мышь, но не после введения 0,1 мг/мышь (ФИГ. 8В).

[261] Для изучения продолжительности действия лечения на поведение после однократного введения антитела проводили лечение мышей DM-hTAU двумя указанными эффективными дозами (0,5 или 1,5 мг/мышь) или контрольным антителом крысы IgG2b против KLN, и оценивали их с помощью теста в Т-образном лабиринте через 1 и 2 месяца после однократного введения антитела. Мыши DM-hTAU получали лечение путем однократной инъекции в дозе либо 0,5 мг/мышь (n=6), либо 1,5 мг/мышь (n=5), в качестве контрольной группы использовали совпадающих по возрасту мышей дикого типа (WT) (n=10). Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Фишера. Действие лечения наблюдали через 1 месяц после инъекции дозы 0,5 мг/мышь или дозы 1,5 мг/мышь (ФИГ. 9А). Действие на поведение, которое наблюдалось через 1 месяц после лечения, было временным, через 2 месяца после инъекции не наблюдали значимых различий эффективности поведения у животных, получавших лечение антителом против PD-L1 и антителом изотипического контроля (ФИГ. 9В).

[262] Помимо этого, исследовали действие лечения антителом против PD-L1 на патологию головного мозга у тех же мышей DM-hTAU в конце экспериментального периода (через 2 месяца после инъекции) путем иммуногистохимического окрашивания на фосфорилированный тау-белок. Мышей DM-hTAU, получавших эффективные или неэффективные дозы антитела против PD-L1 (0,1, 0,5 или 1,5 мг/мышь, соответственно), умерщвляли, и их головной мозг обрабатывали и анализировали с помощью иммуногистохимического окрашивания на иммунологическую реактивность AT-180 (Phospho-Tau Thr231) в областях гиппокампа C1 и CA3. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением точного критерия Фишера. Иммуногистохимический анализ срезов головного мозга мышей DM-hTAU выявил пониженную иммунологическую реактивность при окрашивании эпитопа AT-180 в областях CA1 и CA3 гиппокампа после блокады антителом против PD-L1 по сравнению с группой изотипического контроля IgG (**ФИГ. 10**). Эти результаты выявили дозозависимый эффект антитела против PD-L1 на фосфорилирование тау-белка гиппокампа у мышей DM-hTAU.

[263] Затем у мышей DM-hTAU оценивали уровни провоспалительного цитокина IL-1 β , поскольку повышение уровней IL-1 β в паренхиме головного мозга ранее было связано со снижением когнитивных способностей в моделях деменции на мышах. С помощью иммунологического анализа на основе FRET определяли изменение средних уровней белка IL-1 β гиппокампа, нормированное по уровню белка в мг, определенному в каждом гомогенате, у не получавших лечения мышей DM-hTAU (n=3), мышей DM-hTAU, получавших лечение либо 1,5 мг/мышь антитела против PD-L1 (n=6), либо 1,5 мг/мышь антитела IgG2b крысы против KLH (n=6), и однопометных животных дикого типа (WT) (n=6) (средние когорты в возрасте 9 месяцев). Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и точного критерия Фишера.

[264] Анализ срезов головного мозга мышей DM-hTAU, получавших лечение либо антителами против PD-L1, либо контрольными антителами IgG2b крысы против KLH, выявил сниженный уровень IL-1 β в паренхиме головного мозга после применения антитела против PD-L1 по сравнению с уровнем после применения контрольного антитела IgG2b крысы против KLH (**ФИГ. 11А-В**). Кроме того, было обнаружено, что иммунологическая реактивность IL-1 β главным образом колокализована с клетками, экспрессирующими

GFAP, маркер астроцитов, но не с IBA-1, маркером миелоидных клеток, включая микроглию и макрофаги моноцитарного происхождения (ФИГ. 11C).

[265] Для количественной оценки возможности снижения уровней IL-1 β в головном мозге мышей DM-hTAU путем лечения антителом против PD-L1 эксперимент повторяли с использованием четырех групп мышей, включая DM-hTAU и однопометных животных дикого типа (WT), которые не получали лечения, в сравнении с DM-hTAU, получавшими лечение контрольным антителом IgG или антителом против PD-L1. После подтверждения действия на поведение, которое тестировали через 1 месяц после начала лечения, мышей подвергали перфузии и извлекали их головной мозг, при этом половину каждого головного мозга использовали для приготовления отдельных белковых экстрактов из гиппокампа и коры, а другое полушарие каждого мозга подвергали обработке для гистохимического исследования. Результаты показывают, что в гиппокампах мышей DM-hTAU были обнаружены значительно более высокие уровни IL-1 β по сравнению с таковыми у совпадающих по возрасту однопометных животных дикого типа, и после лечения антителом против PD-L1 наблюдалось значительное снижение уровней IL-1 β по сравнению с уровнями у не получавших лечения или получавших лечение IgGb мышей DM-hTAU (ФИГ. 11D). Кроме того, линейный регрессионный анализ выявил корреляцию между поведенческим исходом и уровнями IL-1 β у этих животных (ФИГ. 11E).

[266] Благоприятное действие блокады PD-1/PD-L1 с применением антител также оценивали путем анализа изменений профиля воспалительных цитокинов в головном мозге. Количественное определение уровней экспрессии мРНК для генов *tnf- α* , *il-6*, *il-12p40* и *Il-1 β* проводили с помощью ОТ-кПЦР в гиппокампах, выделенных от мышей DM-hTAU через 1 месяц после лечения контрольным IgG (n=6), антителом против PD-1 (n=6) или антителом против PD-L1 (n=4). Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа и точного критерия Фишера. Количественная ОТ-кПЦР показала, что лечение как антителом против PD-1, так и антителом против PD-L1 приводило к снижению уровней экспрессии генов воспалительных цитокинов *tnf- α* (ФИГ. 11F), *il-6* (ФИГ. 11G), *il-12p40* (ФИГ. 11H) и *Il-1 β* (ФИГ. 11I) по сравнению с контрольной группой, получавшей лечение IgG.

[267] В совокупности эти результаты показывают, что эффективность с точки зрения когнитивного исхода и патологии головного мозга была продемонстрирована после

однократного введения антител против PD-L1 в дозах 0,5 или 1,5 мг/мышь, но не 0,1 мг/мышь, в моделях БА и деменции на мышах.

Пример 3

Фармакокинетика и фармакодинамика антитела против PD-L1

[268] Для получения информации о фармакокинетике антитела против PD-L1 мышам дикого типа вводили путем инъекции различные дозы антитела против PD-L1 с целью определения периода полужизни указанного антитела. Самцам мышей C57BL/6J однократно вводили путем внутрибрюшинной (в/б) инъекции либо 0,1 мг/мышь (n=3), либо 0,5 мг/мышь (n=3), либо 1,5 мг/мышь (n=3) моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell). Собирали сыворотку в различные моменты времени после инъекции и количественно определяли уровень антител против PD-L1 в сыворотке с помощью ELISA. Результаты исследования ФК демонстрируют период полужизни, составляющий примерно 24 часа, для антитела против PD-L1 в каждой из вводимых доз (таблица 3; ФИГ. 12).

Таблица 3. Период полужизни моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши				
Доза антитела	C_{max}	t_{1/2} (ч)	AUC_{общ.} (мкг/мл·ч)	AUC₀₋₇ (мкг/мл·ч)
0,1 мг/мышь	22,02	17,34	339	123
0,5 мг/мышь	828,13	22,09	11948	3558
1,5 мг/мышь	1886,04	21,55	60987	10979

[269] Занятость рецепторов антителами против PD-L1 на клетках, которые экспрессируют PD-L1, блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандом, что нейтрализует их ингибирующую активность и тем самым приводит к более высоким уровням эффекторных Т-клеток памяти PD-1⁺. В связи с этим исследовали как занятость рецепторов на Т-лимфоцитах CD3⁺ крови, так и процент эффекторных Т-клеток памяти PD-1⁺ (Т-клетки памяти PD-1⁺) в ответ на введение антитела в различные моменты времени после однократной инъекции 0,1, 0,5 или 1,5 мг/мышь моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши. Чтобы определить минимальную эффективную концентрацию антитела в сыворотке, устанавливали зависимость между концентрацией антитела против PD-L1 в сыворотке и занятостью рецепторов на Т-лимфоцитах крови. Также исследовали фармакодинамику действия лечения на уровне Т-клеток памяти PD-1⁺ в крови. Самцы и

самки мышей 5XFAD и мышей дикого типа (WT) (средние когорты в возрасте 6 месяцев) получали лечение различными дозами моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2; BioXcell) или контрольного антитела IgG2b крысы против KLH (клон LTF-2; BioXcell). Собирали кровь у мышей в различные моменты времени после инъекции (день 1, 5, 7 или 10) и проводили подготовку для анализа методом проточной цитометрии. Каждый образец разделяли на две равные части, которые помещали в две пробирки, одну насыщали *in vitro* в течение 30 минут на льду моноклональным антителом крысы против PD-L1 мыши (таким образом насыщая все молекулы PD-L1 антителом против PD-L1), а другую - контрольным антителом IgG2b крысы против KLH. Затем клетки окрашивали для проточной цитометрии для детекции клеток CD3⁺ (Т-клеток) и рецептора PD-L1, связанного с антителом против PD-L1 (с помощью антитела против IgG2b крысы). Занятость рецепторов оценивали по отношению различий в средней интенсивности флуоресценции антител IgG2b крысы против KLH, связанных с поверхностью Т-клеток CD3, при этом каждый образец сравнивали с его собственным контролем максимальной занятости рецептора в образце, насыщенном антителом против PD-L1. Каждая точка на графике соответствует образцу крови отдельной мыши. Данные дня 1 и дня 10 состоят из данных мышей дикого типа (WT), а дней 5 и 10 - мышей 5XFAD. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Фишера для множественных сравнений.

[270] Полная занятость мишени антитела против PD-L1 на Т-лимфоцитах CD3⁺ наблюдалась через 24 часа и сохранялась до 5 дня после дозирования любыми дозами антитела, и достигалась при всех концентрациях в сыворотке, превышающих 0,15 мкг/мл (10^{-9} М). Уровни занятости рецепторов снижались постепенно, возвращаясь к уровням до лечения одновременно со снижением концентрации антитела в сыворотке до примерно 1 нМ. В соответствии с этим занятость рецепторов у животных в группах, получавших лечение дозами 0,1 и 0,5 мг/мышь, вернулась к исходным уровням через 7 и 10 дней после введения, соответственно. Группа животных, получавшая лечение дозой 1,5 мг/мышь, продемонстрировала занятость более 60% рецепторов на 10 день после введения и концентрацию антител в сыворотке 0,5 мкг/мл (примерно 3×10^{-8} М) (**ФИГ. 13**).

[271] В другой серии экспериментов самцы и самки мышей 5XFAD и мышей дикого типа (WT) (средние когорты в возрасте 6 месяцев) получали лечение различными дозами (указанные на оси X) моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2;

BioXcell) или контрольного антитела IgG2b крысы против KLH (клон LTF-2; BioXcell). Собирали кровь у мышей в различные моменты времени после инъекции (день 1, 5, 7 или 10) и проводили подготовку для анализа методом проточной цитометрии. Клетки окрашивали на поверхностные маркеры CD3, CD4, CD44 и PD-1 и анализировали с помощью проточной цитометрии. Данные дня 1 и дня 10 состоят из данных мышей дикого типа (WT), а дней 5 и 10 – из данных мышей 5XFAD. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением критерия Фишера для множественных сравнений.

[272] Повышенные уровни Т-клеток памяти PD-1⁺ наблюдали при применении всех исследуемых доз лечения, но с другой кинетикой: в день 1 после инъекции, в момент времени высокой концентрации антитела в сыворотке и полной занятости рецепторов, не наблюдалось изменений в процентном содержании этих клеток по сравнению с уровнями до лечения (**ФИГ. 14**). На 5 день после лечения наблюдали значимое повышение уровней Т-клеток памяти PD-1⁺ при применении всех доз. Влияние на уровни Т-клеток памяти PD-1⁺ зависело от кинетики наблюдаемого влияния на занятость рецепторов. Это согласуется с предлагаемым механизмом действия, включающим последовательность событий, которая начинается со связывания с рецепторами на периферии, продолжается высвобождением недавно активированных Т-клеток, которые находятся под действием ингибирующих регуляторных факторов в лимфатических узлах, и, в свою очередь, приводит к активации хориоидного сплетения в качестве шлюза для хоминга моноцитов в головной мозг. Примечательно, что в то время как благоприятное действие в ЦНС в отношении когнитивной функции и патологии головного мозга продолжалось от 1 до 2 месяцев (исследования *in vivo*, описанные выше), влияние действия лечения на периферии, относящихся к занятости рецепторов и содержанию Т-клеток памяти PD-1⁺, продолжалось от 7 до 10 дней после введения антитела, соответственно.

[273] Это говорит о том, что для достижения благоприятного действия при БА необходима временная блокада пути PD-1/PD-L1, в отличие от терапии рака, при которой для получения оптимального благоприятного действия требуется непрерывная высокая занятость рецепторов.

[274] Для ответа на вопрос, будет ли длительное воздействие антитела более эффективным или приводящим к более длительному эффекту, время воздействия антитела

против PD-L1 искусственно увеличивали путем повторяющегося введения антитела для поддержания концентрации антитела в сыворотке выше 1 нМ и, таким образом, высокой занятости рецептора в течение длительного периода. На основании ФК-профиля антитела первоначально вводили концентрацию 1,5 мг/мышь с последующими 5 последовательными инъекциями 1 мг/мышь каждые 72 часа. Вспомогательную группу мышей дикого типа использовали для определения ФК-профиля при этой схеме с повторяющимися введениями. Самцам мышей C57BL/6J вводили путем внутрибрюшинной инъекции либо однократно 0,1 мг/мышь (n=3), 0,5 мг/мышь (n=3) или 1,5 мг/мышь (n=3) моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell), либо 1,5 мг/мышь в нулевой момент времени с последующими инъекциями 1 мг/мышь каждые 72 часа (обозначены черными стрелками в верхней части графика на **ФИГ. 15**). Сыворотку собирали в различные моменты времени после инъекций и количественно определяли уровни антител против PD-L1 в сыворотке с помощью ELISA. Уровни антител против PD-L1 в сыворотке, определенные для этого эксперимента, показаны на **ФИГ. 15**.

[275] Оценка влияния лечения на когнитивное функционирование в водном лабиринте с радиальными рукавами через один месяц и два месяца после начала лечения антителом против PD-L1 показала, что увеличение времени воздействия антитела в сыворотке до примерно 17 дней путем многократного введения не продемонстрировало преимуществ по сравнению с более коротким воздействием с точки зрения влияния на когнитивное функционирование. Напротив, длительное воздействие оказалось менее полезным через месяц после начала лечения, чем более короткое воздействие (**ФИГ. 16**). Увеличение времени воздействия не только не показало никаких преимуществ, но и было несколько менее эффективным, чем более краткое воздействие. Таким образом, был сделан вывод о том, что временное воздействие и относительный длительный период «без антитела» необходимы как часть механизма действия антитела при болезни Альцгеймера. Следовательно, физические свойства антитела, включая его высокую аффинность и специфичность в отношении PD-L1, а также высокую скорость выведения, имеют решающее значение для его благоприятной активности, то есть низкая скорость выведения может отрицательно влиять на эффективность лечения.

[276] На выведение антитела из сыворотки могут влиять многие факторы, при этом определяющим фактором является опосредованная FcRn рециркуляция. При конструировании Fc взаимодействие IgG-FcRn может быть использовано для получения

различных терапевтических антител со значительно повышенной скоростью выведения из кровотока. В дополнение к преимуществу в эффективности, ожидается, что чем короче продолжительность воздействия антитела по сравнению с периодом без воздействия, тем ниже вероятность возникновения нежелательных эффектов, связанных с иммунной системой. Важно отметить, что у пациентов с раком, которые получают лечение с применением антитела к PD-L1 и испытывают нежелательные явления, связанные с иммунной системой, большинство нежелательных явлений разрешалось при прерывании лечения. Таким образом, ожидается, что перемежающееся лечение, которое включает короткий период воздействия антителом с последующим относительно длительным периодом отсутствия воздействия, будет иметь лучший профиль безопасности, чем схема, основанная на непрерывном воздействии.

Пример 4

Анализ модифицированного антитела атезолизумаба против PD-L1 человека

[277] Для получения антител против PD-L1 с повышенной скоростью выведения из крови, лишенных эффекторных функций, связанных с Fc, и обладающих улучшенным профилем безопасности при сохранении терапевтической эффективности для изменения течения нейродегенеративного заболевания были разработаны варианты аминокислотной последовательности антитела против PD-L1, содержащие ту же вариабельную область, но имеющие изменения аминокислот тяжелой цепи Fc, сконструированные для увеличения скорости выведения антитела и устранения эффекторной функции, связанной с Fc. Эти варианты исследовали с целью определения благоприятного действия в моделях болезни Альцгеймера и деменции у мышей.

[278] Были получены четыре варианта рекомбинантного антитела человека против PD-L1, которые содержали вариабельные области гуманизированного моноклонального антитела против PD-L1 атезолизумаба (ATZ; Genentech) и каркас IgG1 человека, который включал следующие аминокислотные замены в тяжелой цепи: 1) вариант 1-ATZ, Fc effector null IgG1 человека (замены L235A, L236A и K323A; L234A, L235A и K322A в соответствии с системой нумерации Kabat, общей для всех антител); вариант 2-ATZ, замены Fc effector null IgG1 человека плюс замена H311A (H310A в соответствии с системой нумерации Kabat, общей для всех антител); 3) вариант 3-ATZ, замены для Fc effector null IgG1 человека плюс замена H436Q (H335Q в соответствии с системой нумерации Kabat, общей для всех

антител); и 4) вариант 4-ATZ, замены Fc effector null IgG1 человека плюс замены H311A и H436Q (H310A и H435Q в соответствии с системой нумерации Kabat, общей для всех антител).

[279] Эти варианты антител против PD-L1 были сконструированы таким образом, что они содержат переменные области легкой и тяжелой цепи антитела человека против PD-L1 атезолизумаба и каркас IgG1 в константной области тяжелой цепи из легкой цепи каппа 1 человека и тяжелой цепи IgG1 человека, которые включают аминокислотные замены. Первую группу замен, включающую L235A, L236A и K323A, выполняли с целью снижения/устранения антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) путем снижения/устранения активности эффекторной функции Fc. Вторую группу замен, включающую H311A и/или H436Q, выполняли с целью ускорения выведения антитела из кровотока путем уменьшения взаимодействия антитела с рецептором FcRn. Экспрессионные конструкции для тяжелой цепи и легкой цепи были получены с помощью стандартных способов синтеза и клонирования генов (**таблица 4**). Неизмененное антитело атезолизумаб имеет аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 98, включая переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 94, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 99, и аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 97, включая переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 95, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 96. Вариант 1-ATZ (Fc effector null) имеет аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 100, включая переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 104, вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A) имеет аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 101, включая переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 105, вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q) имеет аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 102, включая переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 106, и вариант 4-ATZ (Fc effector null-H311A + H436Q) имеет аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 103, включая переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 107.

Таблица 4. Варианты гуманизированного моноклонального антитела против PD-L1 (ATZ)
--

Вариант ATZ	Последовательность легкой цепи	Последовательность тяжелой цепи
	Аминокислота	Аминокислота
Неизмененное антитело атезолизумаб	97	98
Вариант 1-ATZ (Fc effector null)	97	100
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	97	101
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	97	102
Вариант 4-ATZ (Fc effector null-H311A + H436Q)	97	103

[280] Антитела экспрессировали в системе транзientной экспрессии HEK293 путем стандартной совместной трансфекции экспрессионных плазмид HC и LC. Антитела очищали из супернатантов экспрессирующей культуры с помощью стандартного метода захвата на белке А и эксклюзионной хроматографии. Чистоту антител определяли с помощью аналитической эксклюзионной ВЭЖХ и ДСН-ПААГ-электрофореза, а концентрацию определяли по поглощению УФ с длиной волны 280 нм с использованием рассчитанного молярного коэффициента экстинкции.

[281] Антитела человека B12 использовали в качестве антител изотипического контроля IgG1 человека. Помимо неизменной версии, обозначенной как IgG1 человека B12, были сконструированы следующие изотипические варианты: Вариант 1-B12 (антитело B12, содержащее каркас IgG1 человека с заменами Fc effector null в Fc-фрагменте, соответствующими тем же заменам варианта 1-ATZ), вариант 2-B12 (антитело B12, содержащее каркас IgG1 человека с заменами Fc effector null и H311A в Fc-фрагменте, соответствующими тем же заменам варианта 2-ATZ) и вариант 3-B12 (антитело B12, содержащее каркас IgG1 человека с заменами Fc effector null и H436Q в Fc-фрагменте, соответствующими тем же заменам варианта 3-ATZ). Эти варианты антитела B12 были получены с применением обычных способов, как обсуждалось выше.

[282] В одной серии экспериментов мышей DM-hTAU использовали в качестве модели для оценки того, поддерживало ли лечение с применением варианта 1-ATZ антитела (Fc effector-null) улучшенное когнитивное функционирование, наблюдаемое при применении моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши. У самцов и самок мышей DM-hTAU в возрасте 8-9 месяцев проводили лечение 1,5 мг/мышь моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши (клон 10F.9G2, BioXCell), атезолизумаба, варианта 1-ATZ (Fc effector null) или 1,5 мг/мышь (n=10) антитела изотипического контроля IgG1 человека B12.

Совпадающих по возрасту мышей дикого типа и не получавших лечения мышей DM-hTAU использовали в качестве дополнительных контрольных групп. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Фишера. Результаты показали, что вариант 1-ATZ (Fc effector null) оказывал такое же статистически значимое благоприятное действие, как и атезолизумаб, в отношении когнитивного функционирования в модели на мышах DM-hTAU в тесте в Т-образном лабиринте, оцениваемой через 4 недели после однократной в/б инъекции эффективной дозы (**ФИГ. 17**). Помимо этого, как антитело варианта 1-ATZ (Fc effector null), так и атезолизумаб улучшали когнитивное функционирование у мышей DM-hTAU более выражено, чем моноклональное антитело крысы против PD-L1 мыши (**ФИГ. 17**).

[283] Для изучения влияния лечения антителом против PD-L1 на патологию головного мозга головной мозг мышей DM-hTAU по окончании когнитивной оценки в тесте в Т-образном лабиринте анализировали с помощью иммуногистохимии. Головной мозг извлекали после перфузии, получали коронарные срезы толщиной 6 мкм, и выполняли иммунное окрашивание 5 срезов от каждой мыши на глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) на 4-5 различных заранее определенных глубинах по всей интересующей области (зубчатая извилина или кора головного мозга). Сегментирование положительно окрашенных пикселей на основе гистограмм проводили с использованием программного обеспечения Image-Pro Plus (Media Cybernetics, Бетесда, штат Мэриленд, США). Алгоритм сегментации вручную применяли к каждому изображению, вычисляя размер выбранной вручную области зубчатой извилины и располагая внутри нее все клетки, демонстрирующие флуоресценцию GFAP. Затем алгоритм определяет интенсивность флуоресценции клеток и «СТСФ», рассчитываемую как среднее значение флуоресценции детектированных клеток, скорректированное на среднее значение флуоресценции всей зубчатой извилины. Анализ иммуноокрашивания GFAP с использованием маркера астроглиоза и нейровоспаления показал, что антитело варианта 1-ATZ (Fc effector null) оказывал то же благоприятное действие, что и атезолизумаб, и моноклональное антитело крысы против PD-L1 мыши (**ФИГ. 18**). Эти эксперименты показывают, что эффекторная функция Fc не вносит вклада в терапевтическую активность лечения антителом против PD-L1 в моделях нейродегенеративных заболеваний, которая проявляется действием на когнитивное функционирование и патологию головного мозга.

[284] Чтобы понять влияние аминокислотных замен в Fc-фрагменте на выведение антитела против PD-L1 из сыворотки, были проведены фармакокинетические эксперименты для определения периода полужизни и скорости выведения антител. Самцам мышей C57BL/6J однократно вводили путем внутривенной инъекции 1,5 мг/мышь (n=3) либо атезолизумаба, либо одного из следующих модифицированных антител против PD-L1: варианта 1-ATZ (Fc effector null), варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A), варианта 3-ATZ (Fc effector null-H436Q) или варианта 4-ATZ (Fc effector null- H311A + H436Q). Сыворотку собирали в различные моменты времени после инъекции, и уровни антител против PD-L1 в сыворотке количественно определяли с помощью обратного сэндвич-анализа ELISA.

[285] Результаты исследования ФК показывают, что, в то время как антитело варианта 1-ATZ (Fc effector null) демонстрировало ФК-профиль, аналогичный ФК-профилю атезолизумаба, другие замены значительно ускоряли выведение антитела, что продемонстрировано уменьшенными значениями периода полужизни ($t_{1/2}$) (**таблица 5; ФИГ. 19**). Самое быстрое выведение было достигнуто в случае варианта 4-ATZ антитела (Fc effector null- H311A + H436Q), который продемонстрировал период полужизни, составляющий примерно 10 часов. Это соответствует более чем 4-кратному повышению скорости выведения относительно атезолизумаба (10 часов по сравнению с 44 часами). Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A) также демонстрировал более высокую скорость выведения по сравнению с атезолизумабом (11 часов по сравнению с 44 часами), за ним следует вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q) (19 часов по сравнению с 44 часами).

Таблица 5. Период полужизни вариантов моноклонального антитела человека против PD-L1 (атезолизумаба)				
Вводимое антитело	C_{max}	t_{1/2} (ч)	AUC_{общ.} (мкг/мл·ч)	AUC₀₋₇ (мкг/мл·ч)
Неизмененное антитело атезолизумаб	1260,52	44,85	110434	6168
Вариант 1-ATZ (Fc effector null)	2519,15	44,57	141104	11315
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	1625,79	11,46	30506	7410
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	1973,55	19,27	55992	8834
Вариант 4-ATZ (Fc effector null- H311A + H436Q)	2004,69	10,22	38927	10089

[286] Для оценки влияния скорости выведения на благоприятное действие антитела в отношении ослабления прогрессирования заболевания использовали модель на мышах DM-

hTAU для оценки того, поддерживает ли лечение с применением указанных четырех вариантов антител улучшенное когнитивное функционирование, наблюдаемое при применении моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши или атезолизумаба. Самцы и самки мышей DM-hTAU получали лечение 1,5 мг/мышь 1) гуманизированного моноклонального антитела против PD-L1 атезолизумаба (Genentech) или одного из четырех вариантов атезолизумаба, или 2) 1,5 мг/мышь варианта 1-B12 (Fc effector null) антитела изотипического контроля IgG1 человека. В качестве дополнительной контрольной группы использовали совпадающих по возрасту мышей дикого типа, которые не получали лечения. Когнитивное функционирование оценивали путем тестирования мышей с использованием Т-образного лабиринта через 4 недели и восемь недель после введения антитела, а также с использованием когнитивной задачи Y-образного лабиринта через 6 недель после введения антитела. После проведения последней оценки когнитивного функционирования (через 8 недель после начала лечения) животных умерщвляли для оценки патологии головного мозга (коры и гиппокампа обоих полушарий). Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением апостериорного критерия Фишера.

[287] При исследовании через 1 месяц после инъекции действие лечения наблюдали у мышей DM-hTAU, получавших лечение либо вариантом 1-ATZ (Fc effector null), либо вариантом 2-ATZ (нулевая эффекторная активность Fc-H311A), либо вариантом 3-ATZ (Fc effector null-H436Q) антитела, хотя эффект варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) был значительно более выраженным по сравнению с эффектом варианта 3-ATZ антитела (Fc effector null-H436Q) (**ФИГ. 20В**). При повторной оценке с помощью задачи Т-образного лабиринта, через 2 месяца после инъекции, антитела как варианта 1-ATZ (Fc effector null), так и варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A) сохраняли свое действие на когнитивное функционирование, тогда как в этот момент времени не наблюдали эффективности у мышей, получавших лечение вариантом 3-ATZ антитела (Fc effector null-H436Q) (**ФИГ. 20D**). Животных также тестировали с использованием когнитивной задачи Y-образного лабиринта через 6 недель после инъекции, и все варианты антитела были эффективны в этом тесте, в котором оцениваемым параметром является частота спонтанных чередований между рукавами, выполняемых мышью в течение периода времени анализа (**ФИГ. 20С**). Чем больше спонтанных чередований выполняет мышь (в отличие от Т-образного лабиринта, в Y-образном лабиринте все рукава лабиринта идентичны), тем более нормальным является поисковое поведение.

[288] Примечательно, что концентрация варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) в сыворотке достигает значения менее 1 нМ через 5 дней после лечения, в то время как «нулевой» вариант выводится до значения менее 1 нМ примерно через 12 дней после введения (**ФИГ. 19**). Тем не менее, антитела обоих вариантов значимо в одинаковой степени улучшали когнитивное функционирование, что было определено через 4 недели после лечения с использованием системы Т-образного лабиринта. Кроме того, через 8 недель после лечения оба антитела, с более коротким и более длительным временем воздействия, все еще сохраняли небольшое, но значимое благоприятное действие при сравнении с животными, получавшими лечение антителом изотипического контроля.

[289] Чтобы дополнительно оценить влияние скорости выведения на благоприятное действие антитела на ослабление прогрессирования заболевания, использовали модель на мышах 5XFAD для оценки того, поддерживает ли лечение с применением антител четырех вариантов улучшенное когнитивное функционирование, наблюдаемое при применении моноклонального антитела крысы против PD-L1 мыши или атезолизумаба. Самцы и самки мышей 5XFAD получали лечение 1,5 мг/мышь 1) гуманизированного моноклонального антитела против PD-L1 (Genentech) или одного из четырех вариантов атезолизумаба, или 2) 1,5 мг/мышь антитела изотипического контроля IgG1 человека B12. В качестве дополнительной контрольной группы использовали совпадающих по возрасту не получавших лечения мышей дикого типа (WT). Когнитивное функционирование животных оценивали с использованием водного лабиринта с радиальными рукавами (RAWM) через месяц после однократной инъекции. Значимость рассчитывали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями с последующим применением апостериорного критерия Даннетта для множественных сравнений.

[290] Аналогичные результаты в смысле улучшенного действия на когнитивное функционирование были получены на мышах 5XFAD с использованием когнитивной задачи RAWM (**ФИГ. 21**). Модифицированные варианты антител против PD-L1, характеризующиеся ускоренным выведением, не теряют эффективности и демонстрируют такое же действие на когнитивное функционирование, как атезолизумаб (**таблица 6**).

Таблица 6. Статистический анализ

Сравнение	p-значение
5XFAD + B12 (изотипический контроль hlgG1) в сравнении с WT (контроль без введения препарата)	<0,0001
5XFAD + B12 (изотипический контроль hlgG1) в сравнении с 5XFAD + 10F.9G2 (положительный контроль)	0,0512
5XFAD + B12 (изотипический контроль hlgG1) в сравнении с 5XFAD + вариант 1-ATZ (Fc effector null)	0,0005
5XFAD + B12 (изотипический контроль hlgG1) в сравнении с 5XFAD + вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	0,0203
5XFAD + B12 (изотипический контроль hlgG1) в сравнении с 5XFAD + вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	0,00001

[291] В другой серии экспериментов было проведено многодозовое исследование с применением двух вариантов антител для выявления корреляции между эффективностью и ФК/ФД профилем. Самцам мышей C57BL/6J вводили путем внутрибрюшинной инъекции (n=3 на группу) антитело варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A) или антитело варианта 3-ATZ (Fc effector null-H436Q). Собирали сыворотку в различные моменты времени после инъекции и количественно определяли уровни антител в сыворотке с помощью ELISA. Собирали кровь в различные моменты времени после инъекции и проводили подготовку для анализа методом проточной цитометрии. Каждый образец поровну разделяли на две пробирки, одну насыщали *in vitro* в течение 30 минут на льду введенным антителом против PD-L1, а другую контрольным IgG. Затем клетки окрашивали на поверхностные маркеры CD3, CD4, CD44 и PD-1 и анализировали с помощью проточной цитометрии для детекции клеток CD3⁺ (Т-клеток) и рецептора PD-L1, связанного с антителом против PD-L1 (с помощью антитела против Fc человека). Занятость рецепторов оценивали по отношению различий в средней интенсивности флуоресценции на поверхности Т-клеток CD3, при этом каждый образец сравнивали с его собственным контролем максимальной занятости рецепторов в образце, насыщенном антителом против PD-L1. Исследование эффективности проводили с использованием животных DM-hTAU, как описано выше, а значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и ретроспективного анализа с применением точного критерия Фишера.

[292] Результаты исследования ФК/ФД представлены в **таблице 7** и на **ФИГ. 22, ФИГ. 23** и **ФИГ. 24**. Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A) имеет зависимый от дозы диапазон периодов полужизни, составляющий от примерно 7,5 часов до 11,6 часов, тогда как вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q) демонстрировал зависимый от дозы диапазон периодов полужизни, составляющий от примерно 13,6 часов до 23,5 часов (**таблица 6; ФИГ. 22А-В**).

Концентрация вариантов антител в сыворотке коррелировала с занятостью рецепторов на лимфоцитах и повышенными уровнями Т-клеток памяти PD-1⁺ в крови (сравним **ФИГ. 22А-В** и **ФИГ. 23А-В**).

[293] Эти результаты подразумевают, что средняя концентрация в диапазоне C_{max} , полученная при инъекции 0,5 мг/мышь, в течение короткого периода воздействия достаточна для запуска каскада событий, которые ослабляют прогрессирование заболевания. В заключение, антитело против PD-L1, обладающее свойством ускоренного выведения, не теряет эффективности, оцениваемой по его действию на когнитивную функцию, продемонстрированному в моделях нейродегенеративного заболевания как на мышах DM-hTAU, так и на мышах 5XFAD.

Таблица 7. Период полужизни вариантов моноклонального антитела человека против PD-L1 (атезолизумаба)					
Вводимое антитело	Доза (мг/мышь)	C_{max}	$t_{1/2}$ (ч)	AUC_{0-6h} (мкг/мл·ч)	AUC₀₋₇ (мкг/мл·ч)
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	1,5	2974,67	7,76	11593	10660
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	0,5	909,33	9,3	3610	3284
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	0,2	54,89	7,18	256	208
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	0,1	7,95	11,61	37	29
Вариант 2-ATZ (Fc effector null-H311A)	0,025	3,96	7,51	19	14
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	1,5	853,67	21,69	19162,93	4555,83
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	0,5	173,50	23,49	6457,87	1095,74
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	0,2	102,10	21,35	3055,76	547,26
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	0,1	30,03	19,96	1214,37	194,85
Вариант 3-ATZ (Fc effector null-H436Q)	0,025	10,99	13,61	119,99	50,76

[294] Для оценки того, поддерживало ли лечение с применением модифицированного варианта антитела против PD-L1, имеющего более высокую скорость выведения, улучшенное когнитивное функционирование, наблюдаемое при применении неизмененных

антител против PD-L1, изучали когнитивное поведение. Самцы и самки мышей DM-hTAU в возрасте 8-9 месяцев получали лечение 1,5 мг/мышь варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), варианта 3-ATZ антитела (Fc effector null-H436Q) или варианта 1-B12 (Fc effector null) антитела изотипического контроля IgG1 человека. Совпадающих по возрасту мышей дикого типа использовали в качестве дополнительной контрольной группы. Когнитивное функционирование оценивали путем тестирования мышей с использованием Т-образного лабиринта через 2 недели и 4 недели после введения антитела. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим ретроспективным анализом с применением точного критерия Фишера. Результаты показали, что, несмотря на то, что через 2 недели после лечения не наблюдалось значимого улучшения когнитивного функционирования, как антитело варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A), так и антитело варианта 3-ATZ (Fc effector null-H436Q) вызывали статистически значимое улучшение когнитивного поведения у мышей DM-hTAU через четыре недели после однократного введения эффективной дозы (**ФИГ. 25**).

[295] Интересно, что между действием на занятость рецепторов на периферии и действием на когнитивное поведение наблюдалась задержка. Несмотря на то, что как концентрация антител в сыворотке (**ФИГ. 22А-В**), так и занятость рецепторов на Т-лимфоцитах крови (**ФИГ. 23-А-В**) достигали максимума в первый день и снижались до недетектируемых уровней примерно через 7 дней после введения антитела (**ФИГ. 22-А-В; ФИГ. 23-А-В**), не было обнаружено действия на когнитивную функцию через 2 недели после лечения, однако у тех же животных наблюдалось значимое улучшение через 4 недели после лечения (**ФИГ. 25**).

[296] В этом исследовании тех же мышей оценивали для получения когнитивной оценки после инъекции 1,5 мг/мышь варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A) через 2 и 4 недели после инъекции. Несмотря на то, что через 2 недели после инъекции не наблюдалось никаких существенных изменений, через 4 недели после инъекции у мышей, получавших лечение 2-ATZ (Fc effector null-H311A), наблюдали значительно лучшее когнитивное функционирование по сравнению с мышами, получавшими контрольное лечение (**ФИГ. 26**).

[297] В другой серии экспериментов изучали занятость рецепторов иммунных клеток других периферических тканей с помощью проточной цитометрии, чтобы определить,

демонстрируют ли клетки этих тканей фармакодинамический паттерн, отличный от паттерна в крови. Самцам мышей C57BL/6J вводили путем внутрибрюшинной инъекции 1,5 мг/мышь варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A). Собирали сыворотку в различные моменты времени после инъекции и количественно определяли уровни антител в сыворотке с помощью ELISA. Клетки выделяли из паховых лимфатических узлов, шейных лимфатических узлов, хориоидного сплетения и крови и проводили подготовку для анализа методом проточной цитометрии путем окрашивания для детекции клеток CD3⁺ (Т-клеток) и рецептора PD-L1, связанного с антителом против PD-L1 (с помощью антитела против IgG2b крысы). СР выделяли из боковых желудочков головного мозга и объединяли от n=6 мышей для анализа методом проточной цитометрии вследствие низкого количества иммунных клеток в этой ткани. Занятость рецепторов оценивали по отношению различий в средней интенсивности флуоресценции экспрессии IgG2b на поверхности Т-клеток CD3⁺, при этом каждый образец сравнивали с его собственным контролем максимальной занятости рецептора в образце, насыщенном антителом против PD-L1. Каждая точка на графике представляет собой образец крови отдельной мыши. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Фишера для множественных сравнений. Результаты указывают, что аналогичная картина фармакодинамики наблюдалась в клетках, полученных из паховых лимфатических узлов, шейных лимфатических узлов и хориоидного сплетения при сравнении с клетками, полученными из крови (ФИГ. 27).

Пример 5

Когнитивное функционирование при многодозовом введении

[298] Было показано, что однократное введение антитела против PD-L1 мышам в дозе 1,5 мг/мышь эффективно снижает когнитивные нарушения и уровни агрегированного тау-белка в головном мозге мышей DM-hTau. Благоприятное действие на когнитивное функционирование при лечении вариантом 2-ATZ (Fc effector null-H311A) с коротким периодом полужизни наблюдалось через 4 и 6 недель, но не через 8 недель после лечения. Для тестирования того, можно ли продлить благоприятное действие в отношении когнитивного функционирования и патологии после 6 недель, что наблюдается после однократной инъекции, проводили эксперимент, в котором мышам многократно вводили вариант модифицированного антитела против PD-L1.

[299] Самцы и самки мышей DM-hTau в возрасте 6-7 месяцев 3 раза последовательно получали лечение путем инъекции каждые 6 недель в дозе 1,5 мг/мышь антитела против PD-L1: либо варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), либо антитела изотипического контроля IgG1 человека варианта 2-B12 (Fc effector null-H311A). В качестве дополнительной контрольной группы использовали совпадающих по возрасту не получавших лечения мышей дикого типа (WT). Влияние на когнитивное функционирование, патологию головного мозга, а также фармакокинетические и фармакодинамические параметры оценивали в различные моменты времени на протяжении исследования (**ФИГ. 28А**). Через 4 недели после каждой инъекции мышей тестировали с использованием когнитивного теста в Т-образном лабиринте. Помимо этого, через 3 дня после каждой инъекции из каждой группы лечения отбирали когорту из 5 мышей, умерщвляли их и собирали кровь для выделения МКПК и сыворотки/плазмы, спинномозговую жидкость (СМЖ) и ткани головного мозга (кору и гиппокамп иссекали отдельно) (**ФИГ. 28А**). Сыворотку/плазму и ткани головного мозга хранили замороженными до анализа. МКПК незамедлительно оценивали на предмет занятости рецепторов и частоты встречаемости Т-клеток памяти CD4 PD1+. На основании данных ФК/ФД, полученных после однократного введения, ожидалось, что через 3 дня после инъекции в крови будет наблюдаться высокая занятость рецепторов, а также повышенные уровни Т-клеток памяти CD4 PD1+. Помимо этого, через 2 недели после первой инъекции 5-6 животных из каждой группы лечения оценивали с использованием теста в Т-образном лабиринте, тех же животных оценивали также через 4 недели и умерщвляли через 6 недель после начала исследования (через 3 дня после второй инъекции). Следовательно, для этой группы животных доступны данные за продолжительный период о действии однократного введения на функционирование в Т-образном лабиринте и на уровни агрегированного тау-белка через 6 недель. Помимо этого, после 3-й инъекции оценивали когнитивное функционирование животных в Т-образном лабиринте каждые 2 недели вплоть до 8 недель после инъекции, тогда как некоторых животных умерщвляли через 4 недели после инъекции для определения показателей ФК/ФД и патологии. Дополнительную 4-ю инъекцию осуществляли через 8 недель после третьей инъекции с целью определения воздействия антитела в сыворотке, периферического иммунного ответа через 4 часа и через 3 дня после последнего введения антитела. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением апостериорного критерия Фишера.

[300] Для оценки действия варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) на когнитивное функционирование мышей тестировали с использованием теста когнитивной задачи Т-образного лабиринта через две и четыре недели после первого введения антитела, через четыре недели после второго введения антитела, через две и четыре недели после третьего введения антитела и через две и четыре недели после четвертого введения антитела (**ФИГ. 28А**). Результаты показывают, что, несмотря на то, что через две недели после лечения первым вариантом 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) не наблюдали улучшения когнитивного функционирования (**ФИГ. 28В**), во все другие моменты времени после лечения определяли статистически значимое улучшение когнитивного функционирования у мышей DM-hTau (**ФИГ. 28С-Н**).

[301] Для оценки действия варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) на фармакокинетические и фармакодинамические параметры исследовали занятость рецепторов иммунных клеток из различных периферических тканей с помощью проточной цитометрии. Из каждой группы лечения отбирали когорту из пяти мышей в пять различных моментов времени по ходу эксперимента: 1) через 72 часа после 1-й инъекции; 2) через 72 часа после 2-й инъекции; 3) через 72 часа после 3-й инъекции; 4) через 4 часа после 4-й инъекции; и 1) через 72 часа после 4-й инъекции (**ФИГ. 28А**). Собирали сыворотку этих мышей, и затем этих животных умерщвляли и собирали ткани. Клетки выделяли из паховых лимфатических узлов, шейных лимфатических узлов, хориоидного сплетения и крови и проводили подготовку для анализа методом проточной цитометрии путем окрашивания для детекции клеток CD3⁺ (Т-клеток) и рецептора PD-L1, связанного с антителом против PD-L1 (с помощью антитела против IgG2b крысы). СР выделяли из боковых желудочков головного мозга и объединяли от n=6 мышей для анализа методом проточной цитометрии вследствие низкого количества иммунных клеток в этой ткани. Значимость рассчитывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Фишера.

[302] Результаты показывают, что через 72 часа после первой и второй инъекции варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) (с интервалом в 6 недель) наблюдали полную занятость рецепторов PD-L1 на Т-клетках в различных тканях, включая кровь, шейные лимфатические узлы (сLN), паховые лимфатические узлы (iLN) и хориоидное сплетение (СР) (**ФИГ. 29**). Через 72 часа после третьей инъекции антитела против PD-L1 (дополнительный интервал в 6 недель) занятости рецепторов PD-L1 не наблюдали ни в

одной из исследуемых тканей, тем не менее, было отмечено повышение уровня активированных Т-клеток, что указывает на более быстрое выведение после повторных инъекций, но, по-видимому, достаточное воздействие для того, чтобы вызвать иммунный ответ (ФИГ. 29). Поэтому мышам осуществляли инъекцию в 4-й раз для оценки занятости рецепторов с помощью проточной цитометрии в более ранний момент времени после инъекции антитела, когда концентрация антитела в сыворотке, как ожидается, будет находиться на максимальном уровне. Действительно, через 4 часа после инъекции на Т-клетках крови наблюдали полную занятость рецепторов антителом варианта 2-ATZ (Fc effector null-H311A), в то время как через 72 часа после инъекции не было детектировано занятости рецепторов, что указывает на более быстрое выведение, чем после первого введения антитела (ФИГ. 29).

[303] Помимо этого, наблюдали временное повышение уровня Т-клеток памяти PD1+ через 72 часа после введения первой, второй и третьей дозы (см. популяцию №3, ФИГ. 30). Эти результаты демонстрируют, что после каждой инъекции может быть детектирована активация иммунных клеток в виде более высоких частот встречаемости Т-клеток памяти CD4, которые экспрессируют PD-1 (поверхностные молекулы экспрессируются на активированных иммунных клетках).

[304] Для оценки действия варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A) на патологию головного мозга определяли уровни агрегированного тау-белка в образцах ткани головного мозга из области гиппокампа. Образцы тканей головного мозга собирали в 3 день и 48 день исследования (ФИГ. 28A) и определяли агрегацию тау-белка с помощью иммуноанализа на основе FRET, который позволяет детектировать агрегаты тау-белка человека (CysBio Kit), в соответствии с инструкциями производителя. Снижение уровней агрегированного тау-белка по сравнению с контролем, получавшим лечение IgG, наблюдали через 48 дней после первой инъекции варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A), но не через 3 дня после лечения (ФИГ. 31A). В контрольной группе, получавшей лечение IgG, наблюдали низкое, но значимое повышение уровней агрегированного тау-белка от дня 3 к дню 48 после начала лечения, в отличие от значимого снижения, наблюдаемого в группе, получавшей лечение вариантом 2-ATZ антитела (Fc effector null-H311A). Наблюдали тенденцию к статистически значимой отрицательной корреляции между оценкой когнитивного функционирования мыши на 4 неделе исследования и уровнями агрегированного тау-белка в ее головном мозге через 2 недели (ФИГ. 31B).

Пример 6

Анализ модифицированного моноклонального антитела 84G09 против PD-L1 человека

[305] С использованием клона 84G09 для вариабельной области были получены модифицированные антитела человека против PD-L1, которые проявляют высокую аффинность ($K_d < \text{nM}$) к PD-L1, повышенную скорость выведения и лишены эффекторной функции, связанной с Fc, сохраняя при этом эффективность в отношении изменения течения заболевания. Были получены четыре рекомбинантных варианта антитела человека против PD-L1 (клон 84G09) с каркасом IgG1 человека, обозначенные следующим образом: 1) вариант 1-G09, Fc effector null IgG1 человека (замены L239A, L240A и K327A; L234A, L235A и K322A по системе нумерации Kabat, общей для всех антител); вариант 2-G09, замены для Fc effector null Fc IgG1 человека плюс замена H315A (H310A по системе нумерации Kabat, общей для всех антител); 3) вариант 3-G09, замены Fc effector null IgG1 человека плюс замена H440Q (H335Q по системе нумерации Kabat, общей для всех антител); и 4) вариант 4-G09, замены Fc effector null IgG1 человека плюс замены H315A и H440Q (H310A и H335Q по системе нумерации Kabat, общей для всех антител). Эти варианты антител против PD-L1 были сконструированы таким образом, что они содержат вариабельные области легкой и тяжелой цепи антитела человека 84G09 против PD-L1 и каркас IgG1 человека в константной области тяжелой цепи из легкой цепи каппа1 человека и тяжелой цепи IgG1 человека, которые включают аминокислотные замены. Антитело человека 84G09 против PD-L1 описано, например, в патенте США 9,617,338, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Первую группу замен, включающую L239A, L240A и K327A, выполняли с целью снижения/устранения антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) путем снижения/устранения активности эффекторной функции Fc. Вторую группу замен, включающую H315A и/или H440Q, выполняли с целью ускорения выведения антитела из кровотока путем уменьшения взаимодействия антитела с рецептором FcRn. Сигнальный пептид был выбран и включен на аминоконце для обеспечения надлежащей секреции антитела.

[306] Эти варианты антител против PD-L1 были получены путем синтеза последовательностей ДНК, оптимизированных по кодонному составу для *Cricetulus griseus*, которые кодировали каждый из вариантов (**таблица 8**). Аминокислотные

последовательности легкой цепи отличаются сигнальным пептидом, используемым с SEQ ID NO: 84, содержащей сигнальный пептид SEQ ID NO: 88, и SEQ ID NO: 85, содержащей сигнальный пептид SEQ ID NO: 89. Аналогичным образом, аминокислотные последовательности тяжелой цепи отличаются сигнальным пептидом, используемым с SEQ ID NO: 66-69, содержащей сигнальный пептид SEQ ID NO: 88, и SEQ ID NO: 70-73, содержащей сигнальный пептид SEQ ID NO: 90. Таким образом, последовательность ДНК SEQ ID NO: 86 содержит SEQ ID NO: 82, кодирующую легкую цепь, и SEQ ID NO: 74, кодирующую сигнальный пептид; и последовательность ДНК SEQ ID NO: 87 содержит SEQ ID NO: 83, кодирующую легкую цепь, и SEQ ID NO: 92, кодирующую сигнальный пептид. Схожим образом, последовательность ДНК SEQ ID NO: 74 содержит SEQ ID NO: 58, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 92, кодирующую сигнальный пептид; последовательность ДНК SEQ ID NO: 75 содержит SEQ ID NO: 59, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 92, кодирующую сигнальный пептид; последовательность ДНК SEQ ID NO: 76 содержит SEQ ID NO: 60, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 92, кодирующую сигнальный пептид; последовательность ДНК SEQ ID NO: 77 содержит SEQ ID NO: 61, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 92, кодирующую сигнальный пептид; последовательность ДНК SEQ ID NO: 78 содержит SEQ ID NO: 62, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 93, кодирующую сигнальный пептид; последовательность ДНК SEQ ID NO: 79 содержит SEQ ID NO: 63, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 93, кодирующую сигнальный пептид; последовательность ДНК SEQ ID NO: 80 содержит SEQ ID NO: 64, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 93, кодирующую сигнальный пептид; и последовательность ДНК SEQ ID NO: 81 содержит SEQ ID NO: 65, кодирующую тяжелую цепь, и SEQ ID NO: 93, кодирующую сигнальный пептид.

[307] Синтетические последовательности ДНК субклонировали в экспрессионную конструкцию и вводили в клетки-хозяева CHO или HEK для экспрессии, например, путем трансфекции или трансдукции. Экспрессированное после этого модифицированное антитело против PD-L1 выделяли и исследовали на активность.

Таблица 8. Варианты моноклонального антитела человека против PD-L1 (G09)				
Вариант G09	Последовательность легкой цепи		Последовательность тяжелой цепи	
	ДНК	Аминокислота	ДНК	Аминокислота
Вариант 1-G09 (Fc effector null)	86, 87	84, 85	74, 78	66, 70

Вариант 2-G09 (Fc effector null-H315A)	86, 87	84, 85	75, 79	67, 71
Вариант 3-G09 (Fc effector null-H440Q)	86, 87	84, 85	76, 80	68, 72
Вариант 4-G09 (Fc effector null-H315A + H440Q)	86, 87	84, 85	77, 81	69, 73

[308] Физическую и биологическую активность антитела, включая четыре варианта антитела, исследовали *ex vivo* и сравнивали с активностью коммерчески доступных антител против PD-L1 человека (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, BMS-936559), а также антитела против PD-L1 человека (клон 84G09), которые служили в качестве эталонных и использовались в тестах, чтобы определить, изменяют ли конкретные модификации каркаса Fc IgG1 человека эффективность *ex-vivo*. Аффинность антител в отношении их лиганда, PD-L1, определяли методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR), а их биологическую активность определяли с помощью как аллогенных, так и аутологичных вариантов постановки MLR, конфигураций (тестирование на иммунную активацию), а также анализа нейтрализации взаимодействия PD-1/PD-L1. Не наблюдали значимых различий между антителами в отношении аффинности связывания PD-L1, нейтрализации связывания PD-1 с PD-L1 и усиления Т-клеточных ответов при исследовании первичных клеток человека.

Таблица 9. Профиль эталонных антител против PD-L1		
название мАт	hPD-L1 Кинетика KD (нМ)	mPD-L1 Кинетика KD (нМ)
Атезолизумаб	0,2	3
Дурвалумаб	0,1	н/п
Авелумаб	0,3	1
BMS-936559	0,3	н/п
84G09	0,4	н/п

[309] Моноклональное антитело человека 84G09 против PD-L1 демонстрирует высокую аффинность в отношении PD-L1 человека (KD = 0,43 нМ) и PD-L1 яванского макака (KD = 0,52 нМ) (таблица 9). В моделях нейродегенеративных заболеваний у мышей антитела против PD-L1 с различными характеристиками выведения демонстрировали схожие результаты с точки зрения интенсивности и продолжительности их благоприятного действия в отношении когнитивных функций и патологии головного мозга. Было показано, что указанное благоприятное действие зависит от C_{max} и длится примерно 6 недель независимо от скорости выведения антитела. Таким образом, антитело с быстрой скоростью выведения является предпочтительным с точки зрения переносимости. Для

изучения влияния этих мутаций Fc на ФК-профиль, ФК четырех указанных вариантов G09 исследовали на приматах, не являющихся человеком (NHP), с использованием варибельной области 84G09, при этом константная область IgG1 человека содержала четыре мутации Fc.

[310] Ранее не стимулированным яванским макакам путем однократной в/в инфузии, длившейся менее 30 минут, вводили 13 мг/кг одного из четырех вариантов антител G09. Из-за технических ограничений это исследование было разделено на две фазы (**таблица 10**). Три варианта, варианты 1, 2 и 4, которые были получены в системе экспрессии с использованием трансфицированных клеток СНО, были протестированы в первом исследовании. Кровь (8 мл) для выделения МКПК собирали по меньшей мере за один день до введения и через 5, 14, 21 и 30 дней после инъекции. Получение сыворотки (1 мл) выполняли через 0,5, 8, 24, 48, 96 и 168 часов, 14, 21, 28, 35, 42, 49 и 56 дней после инъекции. Все собранные образцы крови и сыворотки были заморожены для последующего анализа. Второе исследование включало анализ ФК двух вариантов; варианта 3, который отсутствовал в первом эксперименте, и варианта 1 в качестве эталона. Эти антитела были получены в другой системе экспрессии с использованием трансфицированных клеток НЕК. Кровь (8 мл) для выделения МКПК собирали по меньшей мере за один день до введения и через 5, 14, 21, 30 и 45 дней после инъекции. Получение сыворотки (1 мл) выполняли через 0,5, 8, 24, 48, 96 и 168 часов, 14, 21, 28, 35, 42, 49 и 56 дней после инъекции. Все собранные образцы крови и сыворотки были заморожены для последующего анализа. Аликвоты сыворотки анализировали для определения концентрации антител в сыворотке с помощью метода обратного ELISA.

Таблица 10. Исследование на приматах, не являющихся человеком (NHP)				
Вариант антитела	Фаза 1		Фаза 2	
	N		N	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Вариант 1-G09 (Fc effector null)	0	3	2	0
Вариант 2-G09 (Fc effector null-H315A)	0	4	—	—
Вариант 3-G09 (Fc effector null-H440Q)	—	—	2	0
Вариант 4-G09 (Fc effector null-H315A + H440Q)	0	3	—	—
Без применения препаратов	6	0	—	—

[311] Результаты исследования ФК показывают, что варианта 1-G09 антитела (Fc effector null) демонстрируют схожие ФК-профили независимо от того, экспрессировались ли

антитела клетками СНО или НЕК (**ФИГ. 32**). Антитело варианта 4-G09 (Fc effector null-H315A + H440Q) продемонстрировало наибольшую скорость выведения, в то время как различия между антителами варианта 2-G09 (Fc effector null-H315A) и варианта 3-G09 (Fc effector null-H440Q) были менее выраженными, чем при исследовании на мышах (**таблица 11**).

Таблица 11. Период полужизни вариантов моноклонального антитела человека против PD-L1 (G09)						
Аналит	Фаза	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (ч)	T_{last} (ч)	AUC₀₋₁₃₄₄ (ч·мкг/мл)	t_{1/2} (ч)
Вариант 1-G09 (Fc effector null)	1	611	0,50	1180	77700	60,5
Вариант 2-G09 (Fc effector null-H315A)	1	622	8,00	336	35100	54,1
Вариант 4-G09 (Fc effector null-H315A + H440Q)	1	289	8,00	168	22400	177
Вариант 1-G09 (Fc effector null)	2	813	0,50	840	81400	64,7
Вариант 3-G09 (Fc effector null-H440Q)	2	719	0,50	420	65900	29,2
Примечание: Для T _{max} представлены медианные значения.						

[312] За один день до введения (исходный уровень) и через 5, 14, 21 и 30 дней после введения собирали 8 мл цельной крови для выделения и криоконсервации мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Во втором исследовании цельную кровь также собирали через 45 дней после введения. Образцы анализировали в отношении занятости рецепторов PD-L1 на Т-лимфоцитах крови и иммунофенотипа различных субпопуляций иммунных клеток. Процент занятости рецепторов PD-L1 на Т-лимфоцитах крови антителом оценивали с помощью того же метода, который описан выше для оценки занятости рецепторов у мышей. Была обнаружена строгая корреляция между концентрацией антитела в сыворотке и занятостью рецепторов (**ФИГ. 33А-D**). Занятость рецепторов значительно снижалась, когда концентрация антитела падала ниже 10^{-8} М, для всех исследуемых вариантов. Занятость более 80% рецепторов детектировали вплоть до 12 дня после введения для всех вариантов, исключением являлся двойной мутант. Менее 20% занятости детектировали к 20 дню после введения для всех вариантов, исключением являлся нулевой мутант. Вариант 2-G09 (Fc effector null-H315A) и вариант 3-G09 (Fc effector null-H440Q) продемонстрировали схожие профили занятости рецепторов PD-L1 (ср. **ФИГ. 33В** и **ФИГ. 33С**).

[313] Иммунофенотипирование крови проводили для изучения влияния различных антител *in vivo* на распределение конкретных субпопуляций иммунных клеток. Клетки окрашивали с применением 8 различных панелей флуоресцентно меченых антител, распознающих наивные Т-клетки, Т-клетки памяти, регуляторные Т-клетки, миелоидные (мДК)/ плазмцитоидные (пДК) дендритные клетки, моноциты и экспрессирующие PD-L1 Т-клетки памяти (**таблица 12**), и исследовали с помощью проточной цитометрии. Уровни популяций иммунных клеток нормировали по исходному уровню (уровню до введения антитела) для каждого животного и представлено в виде % изменения от исходного уровня. Значимость рассчитывали с применением парного t-критерия Стьюдента.

Таблица 12. Обзор панелей для иммунофенотипирования методом проточной цитометрии	
Название панели	Комбинация маркеров
Наивные Т-клетки	CD3/CD4/CD8/CD95/PD-1
Т-клетки памяти	CD3/CD4/CD95/CD28/PD-1
Регуляторные Т-клетки	CD3/CD4/CD25/CD127/PD-1
мДК/пДК	CD14/CD16/CD3/CD123/BDCA-1
Моноциты	CD14/CD16/CD20/HLA-DR/PD-L1
Регуляторные Т-клетки Foxp3	CD3/CD4/Foxp3/Ki-67/PD-1
Пролиферация	CD3/ CD95/CD28/Ki-67/PD-1
Продуцирующие ИНФ-γ Т-клетки	CD3/CD4/CD8/PD-1/IFNγ

[314] Анализ полученных результатов выявил значимые фармакодинамические изменения в нескольких субпопуляциях иммунных клеток в крови. В частности, была детектирована положительная регуляция экспрессирующих PD-1 CD4 Т-клеток памяти (**ФИГ. 34**) после лечения модифицированными антителами против PD-L1 на основе 84G09. Аналогичные изменения наблюдали у мышей после инъекции вариантов антитела против PD-L1 на основе атезолизумаба (**ФИГ. 30**), что указывает на вовлечение аналогичных иммунных механизмов как у мыши, так и у приматов.

[315] Дополнительные примеры фармакодинамических изменений распределения субпопуляций иммунных клеток в крови после лечения вариантами антитела 84G09 против PD-L1 показаны на **ФИГ. 35**. Эти изменения включают повышение содержания экспрессирующих PD-1 и Ki-67 центральных Т-клеток памяти (СМ) (CD3⁺CD95⁺CD28⁺; **ФИГ. 35А**), которые представляют собой субпопуляцию пролиферирующих Т-клеток

памяти. Ранее было показано, что экспрессия PD-1 и Ki-67 на Т-клетках CD8 коррелирует с ответом на лечение антителами против PD-1 у пациентов, больных раком (Kamphorst et al, 2017). Кроме того, после лечения была детектирована повышенная частота встречаемости эффекторных Т-клеток памяти CD4 (ЕМ) наряду со снижением уровней наивных Т-клеток CD4- (**ФИГ. 35В**).

[316] В совокупности эти результаты согласуются с данными, полученными в ФК-исследованиях на мышах. Вариант 2-G09 (Fc effector null-H315A), вариант 3-G09 (Fc effector null-H440Q) и вариант 4-G09 (Fc effector null-H315A + H440Q) антитела против PD-L1 имеют значительно увеличенную скорость выведения по сравнению с вариантом 1-G09 (Fc effector null). Кроме того, была продемонстрирована строгая корреляция между концентрацией антитела в сыворотке и занятостью рецепторов. Помимо этого, результаты иммунофенотипирования периферических иммунных клеток выявили значимые изменения в частоте встречаемости и статусе активации нескольких субпопуляций иммунных клеток после инъекции всех вариантов антител. В частности, были детектированы повышенные частоты встречаемости экспрессирующих PD-1 Т-клеток памяти и классических моноцитов, аналогичные тем, которые были детектированы по данным ФД у мышей при применении суррогатных антител.

Пример 7

Характеристика антител с применением анализа антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ)

[317] В этих экспериментах определяли функциональные характеристики способности антител варианта 2-G09 (Fc effector null-H315A) к антителозависимому киллингу клеток с помощью анализа антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) *in vitro*. АЗКЦ представляет собой клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к лизису покрытых антителами (опсонизированных) клеток-мишеней иммунными эффекторными клетками. АЗКЦ запускается взаимодействием между Fc-частью антитела и рецепторами Fc-γ, экспрессируемыми на иммунных клетках, приводящим в итоге к высвобождению цитотоксических гранул, которые лизируют клетки-мишени.

[318] В этом анализе использовали две линии клеток-мишеней: 1) клетки-мишени, происходящие из лимфобластоидных клеток Raji, со стабильной экспрессией CD-20; и 2) клетки-мишени, происходящие из CHO-K1, со стабильной экспрессией PD-L1. Эти клетки-

мишени содержали на соответствующей полной среде, инкубируемой при 37°C с 5% CO₂, и регулярно пересеивали в подходящую среду. Иммуные эффекторные клетки получали путем объединения крови от более чем 20 здоровых людей-добровольцев, выделяя мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) из крови путем центрифугирования в градиенте плотности и культивирования МКПК в полной культуральной среде RPMI 1640.

[319] Анализ АЗКЦ выполняли путем сбора клеток-мишеней посредством центрифугирования, ресуспендирования клеток в буферном растворе, корректировки плотности клеток с последующим переносом аликвот полученной суспензии клеток в лунки аналитического микропланшета. В эксперименте по АЗКЦ, направленном на определение зависимости ответа от дозы, для группы положительного контроля использовали клетки Raji в качестве клеток-мишеней, МКПК в качестве эффекторных клеток, и Ритуксан в качестве антитела положительного контроля при отношении Е/Т, составляющем 25:1. Для экспериментальной группы использовали клетки CHO-K1/PD-L1 в качестве клеток-мишеней, МКПК в качестве эффекторных клеток для оценки АЗКЦ-эффекта образцов антител при отношении Е/Т, составляющем 25:1, согласно результатам анализа по оптимизации Е/Т. Образец антитела, содержащий либо исследуемое антитело, либо антитело положительного контроля, либо антитело отрицательного контроля, добавляли в лунку, содержащую аликвоту суспензии клеток, и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре (примерно 20°C). Лизис клеток индуцировали путем добавления МКПК в каждую лунку, содержащую смесь клеток-мишеней/антитела, и инкубирования аналитического микропланшета в инкубаторе для клеток при 37°C с 5% CO₂ в течение примерно 6 часов. После инкубирования аналитический микропланшет центрифугировали, и супернатант из каждой лунки переносили в лунки другого аналитического микропланшета. Гибель клеток количественно определяли с использованием коммерчески доступного колориметрического анализа, основанного на спектрофотометрическом определении активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высвобождаемой из цитозоля поврежденных клеток (Cytotoxicity Detection Kit Plus; Roche, Маннхайм, Германия).

[320] Вкратце, тестовые образцы готовили путем добавления равного количества раствора субстрата ЛДГ для анализа в лунку, содержащую супернатант от обработанных клеток-мишеней, и инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. Контрольные образцы включали 1) контроль самопроизвольного лизиса, содержащий раствор субстрата

ЛДГ для анализа и супернатант от необработанных клеток-мишеней, инкубированных с эффекторными клетками МКПК; 2) контроль минимального лизиса, содержащий раствор субстрата ЛДГ для анализа и супернатант от необработанных клеток-мишеней; и 3) контроль максимального лизиса, содержащий раствор субстрата ЛДГ для анализа, 2% TRITON[®] X-100 (полиоксиэтиленоктилфениловый простой эфир) и супернатант от необработанных клеток-мишеней. Полученное окрашивание регистрировали с помощью спектрофотометрии, определяя ОП₄₉₂ нм и ОП₆₅₀ нм. Все процедуры выполняли в двух повторностях. Процент специфического лизиса клеток рассчитывали в соответствии с инструкциями производителя по следующей формуле: $100 \times [(A - B)/(C - D)]$, где А представляет собой значение оптической плотности, полученное для тестового образца (экспериментальный лизис), В представляет собой оптическую плотность, полученную при лизисе всех необработанных клеток-мишеней эффекторными клетками (спонтанный лизис), С представляет собой оптическую плотность, полученную при лизисе всех необработанных клеток-мишеней под действием 2% TRITON[®] X-100 (максимальный лизис), и D представляет собой оптическую плотность, полученную для необработанных клеток-мишеней, инкубированных в растворе для анализа (минимальный лизис). Если этот расчет приводил к получению отрицательного значения, считали, что результат равен 0,0%.

[321] В первой серии экспериментов отношение эффекторных клеток/клеток-мишеней (Е/Т) оптимизировали для анализа АЗКЦ. Химерное моноклональное антитело против CD20 (ритуксимаб) использовали в качестве положительного контроля и тестировали с клетками-мишенями, происходящими из лимфобластоидных клеток Raji. Это антитело обеспечивало лизис 48,8% - самый высокий процент лизиса клеток-мишеней - при отношении Е/Т, составляющем 25:1. IgG человека в концентрации 10 мг/мл использовали в качестве отрицательного контроля и тестировали с клетками-мишенями, полученными из СНО-К1. Это антитело обеспечивало самый высокий процент лизиса клеток-мишеней, 18,1%, при отношении Е/Т, составляющем 10:1, при этом не детектировали заметного лизиса клеток при отношении Е/Т, составляющем 25:1 или 50:1. По этой причине для дальнейших экспериментов было выбрано отношение Е/Т, составляющее 25:1.

[322] Во второй серии экспериментов определяли зависимость ответа от дозы антитела в случае анализа АЗКЦ при отношении Е/Т, составляющем 25:1. Вариант 2-G09 исследовали в диапазоне 7-кратных разведений в следующих концентрациях: 80 мкг/мл, 8 мкг/мл, 0,8 мкг/мл, 0,08 мкг/мл, 0,008 мкг/мл, 0,0008 мкг/мл и 0,00008 мкг/мл. Биоаналог атезолизумаба

(атезолизумаб представляет собой коммерчески доступное гуманизированное моноклональное антитело против PD-L1 (Genentech), которое, как известно, лишено АЗКЦ-активности Fc) анализировали в диапазоне 7-кратных разведений в следующих концентрациях: 40 мкг/мл, 4 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,04 мкг/мл, 0,004 мкг/мл, 0,0004 мкг/мл и 0,00004 мкг/мл. Антитело положительного контроля ритуксимаб анализировали в диапазоне 7-кратных разведений в следующих концентрациях: 40 мкг/мл, 4 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,04 мкг/мл, 0,004 мкг/мл, 0,0004 мкг/мл и 0,00004 мкг/мл. Антитело отрицательного контроля IgG человека анализировали в диапазоне 7-кратных разведений в следующих концентрациях: 40 мкг/мл, 4 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,04 мкг/мл, 0,004 мкг/мл, 0,0004 мкг/мл и 0,00004 мкг/мл. В экспериментах по определению зависимости ответа от дозы, в которых изучали вариант 2-G09, биоаналог атезолизумаба и IgG человека, использовали клетки-мишени, полученные из СНО-K1, в то время как в экспериментах, в которых изучали ритуксимаб, использовали клетки-мишени, происходящие из лимфобластоидных клеток Raji.

[323] Результаты показывают, что вариант 2-G09 не обладал значимой клеточно-опосредованной цитотоксической активностью. Например, при отношении Е/Т 25:1 вариант 2-G09 не демонстрировал кривой зависимости ответа от дозы во всей исследуемой серии 7-кратных разведений, что указывает на то, что это антитело не может опосредовать эффект АЗКЦ против клеток-мишеней СНО-K1/PD-L1 при любой концентрации (**ФИГ. 36С**). Для варианта 2-G09 была показана EC_{50} , составляющая примерно 7 мкг/мл, и не наблюдалось заметного лизиса клеток-мишеней (**таблица 13**). С другой стороны, антитело положительного контроля продемонстрировало выраженную кривую зависимости ответа от дозы во всей протестированной серии 7-кратных разведений, что указывает на то, что это антитело опосредует значимый эффект АЗКЦ против клеток-мишеней, происходящих из лимфобластоидных клеток Raji (**ФИГ. 36А**). Для антитела положительного контроля была показана EC_{50} , составляющая примерно $2,1 \times 10^{-3}$ мкг/мл, и значение 53,5% являлось самым высоким процентом лизиса клеток-мишеней, наблюдаемым для этого антитела (**таблица 13**). Как и ожидалось, отрицательный контроль не продемонстрировал кривой зависимости ответа от дозы во всей серии 7-кратных разведений (**ФИГ. 36В**), не вызывал детектируемого лизиса клеток и имел EC_{50} более $2,2 \times 10^5$ мкг/мл (**таблица 13**). В совокупности эти результаты показывают, что вариант 2-G09 не обладает значимой клеточно-опосредованной цитотоксической активностью.

Таблица 13. Анализ АЗКЦ для варианта 2-G09			
Параметр	Ритуксан	Вариант 2-G09	IgG человека
Лизис клеток-мишеней	53,5%	0,0%	0,0%
LogEC ₅₀	-2,7	0,8	5,3
Угловой коэффициент	1,3	-65,7	1,5
EC ₅₀ , мкг/мл	2,1 x 10 ⁻³	7,0	2,2 x 10 ⁵

[324] Аналогичные результаты показывают, что, как и ожидалось, биоаналог атезолизумаба также не обладает значимой активностью АЗКЦ. Например, при отношении Е/Т 25:1 биоаналог атезолизумаба не демонстрировал кривой зависимости ответа от дозы во всей протестированной серии 7-кратных разведений, что указывает на то, что это антитело не может опосредовать эффект АЗКЦ против клеток-мишеней СНО-K1/PD-L1 при любой концентрации (**ФИГ. 36Е**), и значение, равное примерно 1,4%, являлось самым высоким наблюдаемым процентом лизиса клеток-мишеней (**таблица 14**). В противоположность этому, антитело положительного контроля продемонстрировало выраженную кривую зависимости ответа от дозы во всей протестированной серии 7-кратных разведений (**ФИГ. 36А и 36D**), и значение 43,6% являлось самым высоким процентом лизиса клеток-мишеней, наблюдаемым для этого антитела (**таблица 14**).

Таблица 14. Анализ АЗКЦ для биоаналога атезолизумаба		
Параметр	Ритуксан	Биоаналог атезолизумаба
Лизис клеток-мишеней	43,6%	1,4%
LogEC ₅₀	-2,7	-2,0
Угловой коэффициент	1,4	-6,4
EC ₅₀ , мкг/мл	1,9 x 10 ⁻³	9,5 x 10 ⁻³

Пример 8

Характеристика антител с применением анализа комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ)

[325] В этих экспериментах определяли характеристики функциональной способности антител варианта 2-G09 (Fc effector null-H315A) к антителозависимому уничтожению клеток с помощью анализа комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ) *in vitro*. КЗЦ представляет собой клеточно-опосредованный иммунный ответ, приводящий к лизису покрытых антителами (опсонизированных) клеток-мишеней посредством мембраноатакующего комплекса (МАК). КЗЦ запускается взаимодействием между Fc-

фрагментом антитела и компонентами комплемента в сыворотке, в частности, C1q, инициирующим каскад комплемента, который в итоге приводит к лизису клеток-мишеней, экспрессирующих антиген, путем встраивания МАК в клеточную мембрану, что приводит к повреждению и потере целостности клеток.

[326] В этом анализе использовали две линии клеток-мишеней: 1) клетки-мишени, происходящие из лимфобластоидных клеток Raji, со стабильной экспрессией CD20; и 2) клетки-мишени, полученные из CHO-K1, со стабильной экспрессией PD-L1. Эти клетки-мишени содержали в соответствующей полной среде, инкубируемой при 37°C с 5% CO₂, и регулярно пересекали в подходящую среду. Компонент комплемента получали путем объединения крови более чем 20 здоровых людей-добровольцев и выделения сыворотки, называемой объединенной нормальной сывороткой человека (PNHS).

[327] Анализ КЗЦ выполняли путем сбора клеток-мишеней посредством центрифугирования, ресуспендирования клеток в буферном растворе, корректировки плотности клеток с последующим переносом аликвот полученной суспензии клеток в лунки аналитического микропланшета. Образец антитела, содержащий либо исследуемое антитело, либо антитело положительного контроля, либо антитело отрицательного контроля, добавляли в лунку, содержащую аликвоту суспензии клеток, и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре (примерно 20°C). Лизис клеток индуцировали добавлением PNHS в каждую лунку, содержащую смесь клеток-мишеней/антитела, и инкубирования аналитического микропланшета в инкубаторе для культуры клеток при 37°C с 5% CO₂ в течение примерно 4 часов. После инкубирования аналитический микропланшет центрифугировали, и супернатант из каждой лунки переносили в лунки другого аналитического микропланшета. Гибель клеток количественно определяли с помощью коммерчески доступного люминесцентного анализа, основанного на спектрофотометрическом определении АТФ, высвобождаемого из цитозоля поврежденных клеток (CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay; Promega, Wisconsin, США).

[328] Вкратце, тестовые образцы готовили путем добавления равного количества раствора люциферазы/люциферина для анализа в лунку, содержащую супернатант от обработанных клеток-мишеней, и инкубировали при комнатной температуре в течение 10-30 минут. Контрольные образцы включали 1) контроль самопроизвольного лизиса, содержащий

раствор люциферазы/люциферина для анализа и супернатант от необработанных клеток-мишеней, инкубированных с эффекторными клетками МКПК; 2) контроль минимального лизиса, содержащий раствор люциферазы/люциферина для анализа и супернатант от необработанных клеток-мишеней; и 3) контроль максимального лизиса, содержащий раствор люциферазы/люциферина для анализа, 2% TRITON® X-100 (полиоксиэтиленоктилфениловый простой эфир) и супернатант от необработанных клеток-мишеней, а также PNHS. Полученную люминесценцию регистрировали с помощью люминометра. Все процедуры выполняли в двух повторностях. Процент специфического лизиса клеток рассчитывали в соответствии с инструкциями производителя по следующей формуле: $100 \times [(A - C)/(B - C)]$, где A представляет собой значение люминесценции, полученное для тестового образца (экспериментальный лизис), B представляет собой значение люминесценции, полученное при лизисе всех необработанных клеток-мишеней под действием 2% TRITON® X-100 (максимальный лизис), и C представляет собой значение люминесценции, полученное для необработанных клеток-мишеней, инкубированных в растворе для анализа (минимальный лизис). Если этот расчет приводил к получению отрицательного значения, результат принимали равным 0,0%.

[329] В первой серии экспериментов количество PNHS оптимизировали для анализа КЗЦ. Химерное моноклональное антитело против CD20 (ритуксимаб) использовали в качестве положительного контроля и тестировали с клетками-мишенями, происходящими из лимфобластоидных клеток Raji. Это антитело обеспечивало лизис 98,5%, самый высокий процент лизиса клеток-мишеней, при концентрации PNHS, составляющей 10%. IgG человека использовали в качестве отрицательного контроля и тестировали с клетками-мишенями, полученными из СНО-К1. Это антитело обеспечивало самый высокий процент лизиса клеток-мишеней, 19,1%, при концентрации PNHS, составляющей 50%, при этом не детектировали заметного лизиса клеток при концентрации PNHS, составляющей 10% и 20%. По этой причине для дальнейших экспериментов использовали концентрацию PNHS, составляющую 10%.

[330] Во второй серии экспериментов определяли зависимость ответа от дозы антитела в анализе КЗЦ при концентрации PNHS, составляющей 10%. Вариант 2-G09 анализировали в диапазоне 8-кратных разведений в следующих концентрациях: 20 мкг/мл, 2 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,02 мкг/мл, 0,002 мкг/мл, 0,0002 мкг/мл, 0,00002 мкг/мл и 0,000002 мкг/мл. Биоаналог атезолизумаба (атезолизумаб, представляет собой коммерчески доступное

гуманизированное моноклональное антитело против PD-L1 (Genentech), которое, как известно, лишено активности АЗКЦ, связанной с Fc) анализировали в диапазоне 8-кратных разведений в следующих концентрациях: 10 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,01 мкг/мл, 0,001 мкг/мл, 0,0001 мкг/мл, 0,00001 мкг/мл и 0,000001 мкг/мл. Антитело положительного контроля ритуксимаб анализировали в диапазоне 8-кратных разведений в следующих концентрациях: 10 мкг/мл, 2 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,08 мкг/мл, 0,016 мкг/мл, 0,0032 мкг/мл, 0,00064 мкг/мл и 0,000128 мкг/мл. Антитело отрицательного контроля IgG человека анализировали в диапазоне 8-кратных разведений в следующих концентрациях: 10 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,01 мкг/мл, 0,001 мкг/мл, 0,0001 мкг/мл, 0,00001 мкг/мл и 0,000001 мкг/мл. В экспериментах по определению зависимости ответа от дозы, в которых изучали вариант 2-G09, биоаналог атезолизумаба и IgG человека, использовали клетки-мишени, полученные из CHO-K1, в то время как в экспериментах, в которых тестировали ритуксимаб, использовали клетки-мишени, происходящие из лимфобластоидных клеток Raji.

[331] Результаты показывают, что вариант 2-G09 не обладал значимой клеточно-опосредованной цитотоксической активностью. Например, при концентрации PNHS 10% вариант 2-G09 не демонстрировал кривой зависимости ответа от дозы во всей протестированной серии 8-кратных разведений, что указывает на то, что это антитело не может опосредовать эффект КЗЦ против клеток-мишеней CHO-K1/PD-L1 при любой концентрации (**ФИГ. 37С**). Для варианта 2-G09 была показана EC_{50} , составляющая примерно $2,8 \times 10^{-2}$ мкг/мл, и не наблюдалось заметного лизиса клеток-мишеней (**таблица 15**). Аналогичные результаты показывают, что, как и ожидалось, биоаналог атезолизумаба также не обладает значимой клеточно-опосредованной цитотоксической активностью. Например, при концентрации PNHS 10% биоаналог атезолизумаба не демонстрировал кривой зависимости ответа от дозы во всей протестированной серии 8-кратных разведений, что указывает на то, что это антитело не может опосредовать эффект КЗЦ против клеток-мишеней CHO-K1/PD-L1 при любой концентрации (**ФИГ. 37D**), и значение примерно 4,7% являлось самым высоким процентом наблюдаемого лизиса клеток-мишеней (**таблица 15**). С другой стороны, антитело положительного контроля продемонстрировало выраженную кривую зависимости ответа от дозы во всей протестированной серии 8-кратных разведений, что указывает на то, что это антитело опосредует значимый эффект КЗЦ против клеток-мишеней, происходящих из лимфобластоидных клеток Raji (**ФИГ. 37А**). Для антитела положительного контроля была показана EC_{50} , составляющую примерно 0,2 мкг/мл, и

значение 104,7% являлось самым высоким процентом лизиса клеток-мишеней, наблюдаемым для этого антитела (**таблица 15**). Как и ожидалось, отрицательный контроль не продемонстрировал кривой зависимости ответа от дозы во всей серии 8-кратных разведений (**ФИГ. 37В**), не вызывал детектируемого лизиса клеток и имел EC_{50} $8,4 \times 10^{-4}$ мкг/мл (**таблица 15**). В совокупности эти результаты показывают, что вариант 2-G09 не обладал значимой клеточно-опосредованной цитотоксической активностью.

Таблица 15. Анализ КЗЦ для варианта 2-G09				
Параметр	Ритуксан	IgG человека	Вариант 2-G09	Биоаналог атезолизумаба
Лизис клеток-мишеней	104,7%	7,9%	0,0%	4,7%
Log EC_{50}	-0,7	-3,1	-1,6	-3,7
Угловой коэффициент	1,7	5,7	-9,1	73,8
EC_{50} , мкг/мл	0,2	$8,4 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-2}$	$1,8 \times 10^{-4}$

Пример 9

Модифицированные антитела человека против PD-L1 84G09 демонстрируют сниженную частоту нежелательных побочных эффектов, связанных с иммунной системой

[332] Применение коммерчески доступных ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения симптомов рака связано со значительным риском возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) (Tocut et al, 2018). Среди них - впервые выявленный инсулинозависимый сахарный диабет (СД), встречающийся у 0,2%-1,0% пациентов (Stamatouli et al, 2018; Barros-Sousa et al, 2018). Несмотря на то, что точный механизм еще не полностью изучен, он включает аутоиммунный ответ против β -клеток поджелудочной железы, что приводит к недостаточной выработке инсулина. Это осложнение характерно для терапии, направленной на блокирование контрольной точки PD-1/PD-L1, и обычно развивается после относительно длительного лечения, включающего повторяющиеся циклы введения, необходимого для поддержания высокого воздействия антитела (Orlov et al, 2015; de Filette et al, 2016).

[333] Мыши с сахарным диабетом без ожирения (non-obese diabetic, NOD) являются распространенной моделью диабета типа 1 на животных, у этих мышей развивается

инсулит в результате лейкоцитарной инфильтрации в островки поджелудочной железы. Введение антител против PD-1 или против PD-L1 самкам мышей NOD с предиабетом приводит к быстрому началу диабета (Ansari et al, 2003) и нейтрализации действия толерогенной терапии, такой как инфузия антитела против CD3 и толерогенного пептида (Fife et al, 2006). Показано, что однократная инъекция антитела против PD-L1 мышам NOD в относительно широком диапазоне возрастов (4 и 10 недель) может индуцировать диабет. В этой модели диабет определяют в случае, когда измеренный в случайный момент времени уровень глюкозы в крови >250 мг/дл детектируется в течение трех дней подряд. Когда антитело против PD-L1 вводят в возрасте 10 недель, начало заболевания ожидается уже через 5 дней после проведения лечения у 80%-100% мышей. Важно отметить, что было показано, что для индукции диабета необходимо длительное воздействие антитела против PD-L1 по схеме: 500 мкг в день 0, затем дополнительно 250 мкг каждые 2 дня вплоть до дня 10 (Ansari et al, 2003).

[334] Соответственно, индукция сахарного диабета у восприимчивых мышей NOD может быть использована для исследования взаимосвязи между скоростью выведения антитела и риском возникновения аутоиммунного заболевания при применении вариантов одних и тех же антител против PD-L1, которые различаются по скорости выведения. В возрасте 9 недель самки мышей NOD получали однократную внутрибрюшинную инъекцию исследуемых вариантов антитела против PD-L1 или оставались без применения препаратов в соответствии со следующим распределением по группам: 1) 1,5 мг/мышь антитела изотипического контроля IgG1 человека B12 (n=2); 2) 1,5 мг/мышь варианта 1-ATZ антитела (Fc effector null) (n=10); и 3) 1,5 мг/мышь варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H315A) (n=10). Перед однократной инъекцией и один раз в день после инъекции контролировали уровень глюкозы в крови мышей каждое утро с помощью глюкометра (система мониторинга уровня глюкозы в крови FreeStyle). Значимость рассчитывали с использованием логарифмического рангового критерия (Кокса-Мантеля) для сравнения варианта 1 с вариантом 2. Мышь определяют как имеющую диабет, если значение уровня глюкозы в крови >250 мг/дл выявляют в течение трех дней подряд.

[335] У мышей различия в ФК-профиле этих двух вариантов были значимыми, а именно, скорость выведения варианта 1-ATZ антитела составляла 0,44 мл/ч/кг по сравнению с 2,22 мл/ч/кг для варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H315A). Эффективная доза обоих вариантов антитела в смысле снижения когнитивных нарушений и патологии головного

мозга в моделях БА и деменции на животных была одинаковой и находилась в диапазоне от 0,5 до 1,5 мг/мышь. В этом эксперименте возникновение диабета у мышей NOD определяли после однократного введения 1,5 мг/мышь двух вариантов антитела против PD-L1.

[336] Ежедневные измерения уровня глюкозы выполняли с 8 до 11 часов утра. Результаты ежедневных измерений уровня глюкозы представлены на кривой выживаемости Каплана-Мейера. Как показано в **таблице 16** и на **ФИГ. 38**, в ходе эксперимента у мышей NOD, получавших лечение вариантом 2-ATZ (Fc effector null-H315A), не наблюдалось значимых изменений уровней глюкозы. В этом состоит отличие от мышей NOD, получавших лечение вариантом 1-ATZ (Fc effector null); животные в этой группе продемонстрировали значимое увеличение уровней глюкозы в крови до значений, указывающих на возникновение диабета.

Таблица 16. Ежедневные уровни глюкозы в крови мышей NOD										
Группа	Животное	Уровень глюкозы после инъекции (дни)								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8
антитело hIgG1 против B12 (n=2)	1689	73	85	88	86	80	82	97	82	101
	1690	111	97	65	95	89	93	92	78	101
Вариант 1-ATZ Fc effector null (n=10)	1168	81	88	97	104	61	70	120	110	90
	1670	113	81	83	100	62	65	139	144	215
	1671	69	76	101	285	336	354	496	>500	>500
	1672	77	93	87	136	273	294	468	>500	>500
	1673	89	89	77	96	238	273	374	>500	>500
	1674	73	101	390	412	454	455	320	>500	>500
	1675	66	90	402	485	436	421	220	Гибель	—
	1676	75	71	83	321	338	342	416	>500	>500
	1677	78	67	79	196	332	378	441	>500	>500
	1691	90	106	180	345	486	472	500	>500	>500
Вариант 2-ATZ Fc effector null-H315A (n=10)	1678	69	84	64	80	84	88	129	109	93
	1679	87	88	72	91	58	64	109	72	87
	1680	114	72	88	95	78	71	94	101	91
	1681	75	70	76	74	91	82	105	122	78
	1682	66	98	94	93	64	73	98	119	85
	1684	131	158	316	424	417	422	470	500	500
	1685	92	107	100	68	76	69	107	75	77
	1686	55	87	94	98	83	81	101	116	98
	1687	80	87	101	82	69	73	117	89	111

	1688	89	79	73	78	71	68	120	113	101
Значения, выделенные жирным шрифтом, относятся к животному с диабетом.										

[337] Также отслеживали снижение массы тела у мышей NOD. Как показано в **таблице 17** и на **ФИГ. 39**, в ходе эксперимента у мышей NOD, получавших вариант 2-ATZ (Fc effector null-H315A), не наблюдалось значимого изменения массы тела. Это отличается от наблюдаемого для мышей NOD, получавших вариант 1-ATZ (Fc effector null); животные в этой группе продемонстрировали значительную степень снижения массы тела.

Таблица 17. Процент снижения массы тела мышей NOD относительно исходного уровня										
Группа	Процент снижения массы тела после инъекции (дни)									
	Животное	1	2	3	7	8	9	10	13	17
антитело hIgG1 против B12 (n=2)	1689	0	-1,2	1,2	3,5	2,8	4,7	0,8	0,8	0,8
	1690	0	0,0	-0,4	3,2	2,4	5,6	4,0	2,4	2,0
Вариант 1-ATZ Fc effector null (n=10)	1168	0	0,8	2,7	5,5	0,8	0,4	1,6	-5,5	-3,5
	1670	0	-0,4	-2,8	-2,1	-5,0	-7,1	-8,5	-7,4	-1,8
	1671	0	0,0	-6,4	-17,5	-17,9	<20%	-16,7	<20%	<20%
	1672	0	3,4	3,0	0,4	0,9	-1,7	1,7	-11,9	-11,9
	1673	0	-0,4	-2,8	-13,1	-11,3	-12,1	-16,7	Гибель	—
	1674	0	-2,8	-4,0	<20%	<20%	<20%	<20%	Гибель	—
	1675	0	-2,8	-4,0	Гибель	—	—	—	—	—
	1676	0	-2,6	-2,2	<20%	<20%	<20%	<20%	Гибель	—
	1677	0	-4,8	0,0	<20%	-15,5	-16,7	-16,7	Гибель	—
	1691	0	-0,8	-5,2	-9,6	-5,6	-9,2	-9,2	<20%	<20%
Вариант 2-ATZ Fc effector null-H315A (N=10)	1678	0	1,6	1,6	3,7	2,1	3,3	1,6	4,1	3,3
	1679	0	1,3	2,6	2,6	3,9	4,3	7,4	6,1	5,7
	1680	0	-0,8	0,4	-1,5	-1,5	-6,0	-0,4	-1,1	-4,5
	1681	0	-4,8	-6,0	-8,3	-10,3	-8,7	-3,6	-0,8	-1,6
	1682	0	0,4	0,8	-2,3	-2,0	-3,9	-0,8	-4,3	-4,3
	1684	0	-4,1	-2,3	-3,8	-0,8	-1,5	-6,4	-6,0	-6,4
	1685	0	-0,4	-0,4	2,9	0,8	-0,8	-0,8	1,7	-0,8
	1686	0	-0,4	0,0	0,8	0,4	0,8	-1,2	4,0	0,0
	1687	0	0,9	3,4	3,4	-0,9	-2,2	-1,7	-0,4	-2,6
	1688	0	-2,1	-0,8	-1,7	-1,7	-2,9	-3,3	-2,9	-5,0

[338] Единственным различием между двумя вариантами антитела против PD-L1, протестированными в этом исследовании, является точечная мутация H315A в Fc-части

антитела, которая ускоряет выведение антитела из кровотока. Два указанных варианта антитела демонстрируют одинаковый диапазон эффективных доз в моделях БА и деменции на мышах и аналогичное действие на активность периферических иммунных клеток, что отражено в повышенной частоте встречаемости экспрессирующих PD-1 Т-клеток памяти в крови. Таким образом, предполагается, что краткое время воздействия варианта 2-ATZ антитела (Fc effector null-H315A), достаточное для достижения благоприятного действия в моделях БА и деменции у мышей, не является достаточным для индукции аутоиммунного диабета у восприимчивых к нему мышей NOD, в то время как у 80% мышей NOD развился диабет при лечении вариантами, содержащими только «нулевые» мутации, которые имеют гораздо более низкую скорость выведения. В то время как для лечения рака цель заключается в поддержании постоянного воздействия антитела в течение всего периода лечения, в случае БА и деменции одно введение вызывает каскад самовоспроизводящихся событий на периферии и в головном мозге, которые, будучи инициированными, не зависят от уровней антитела на периферии. Таким образом, схема дозирования при БА определяется кинетикой последующих событий независимо от времени воздействия антитела. Механизм действия антитела против PD-L1 в снижении патологии при БА и деменции позволяет применять антитело с более высокой скоростью выведения, что делает его более безопасным с точки зрения иммуноопосредованных нежелательных явлений, но не препятствует его эффективности.

[339] В заключение, следует понимать, что хотя аспекты настоящего изобретения проиллюстрированы путем обращения к конкретным вариантам реализации, специалист в данной области техники легко поймет, что указанные раскрытые варианты реализации исключительно иллюстрируют принципы предмета изобретения, описанного в настоящем документе. Не предполагается, что конкретные варианты реализации являются исчерпывающими или ограничивают настоящее изобретение точными раскрытыми формами. Следовательно, следует понимать, что описанный предмет изобретения никоим образом не ограничен конкретным соединением, композицией, изделием, аппаратом, методологией, протоколом и/или реагентом и так далее, описанными в настоящей заявке, если прямо не указано иное. Помимо этого, специалистам в данной области техники будет понятно, что могут быть осуществлены определенные изменения, модификации, перестановки, исправления, дополнения, исключения и их подкомбинации в соответствии с идеями, представленными в настоящей заявке, без отступления от сущности настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что объем настоящего изобретения не должен

быть ограничен этим подробным описанием. Помимо этого, предполагается, что следующие пункты прилагаемой формулы изобретения и пункты формулы изобретения, которые могут быть добавлены после подачи заявки, интерпретируются как включающие все такие изменения, модификации, перестановки, исправления, дополнения, исключения и подкомбинации, которые соответствуют их фактической сущности и объему.

[340] В настоящей заявке описаны некоторые варианты реализации настоящего изобретения, включая лучший из известных авторам настоящего изобретения способ реализации настоящего изобретения. Несомненно, изменения в указанных описанных вариантах реализации будут очевидны для специалистов в данной области техники после прочтения представленного выше описания. Авторы настоящего изобретения ожидают, что квалифицированные специалисты будут применять такие изменения при необходимости, и авторы настоящего изобретения полагают, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике способом, отличным от конкретно описанных в настоящей заявке. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, приведенного в пунктах прилагаемой формулы изобретения, в рамках применяемого закона. Помимо этого, настоящее изобретение охватывает любые комбинации описанных выше вариантов реализации во всех их возможных вариантах, если в настоящей заявке не указано иное, или контекст явно не указывает на иное.

[341] Сгруппированные альтернативные варианты реализации, элементы или этапы согласно настоящему изобретению не следует рассматривать в качестве ограничений. Каждый член группы может быть упомянут и заявлен индивидуально или в любой комбинации с другими членами группы, описанными в настоящей заявке. Предполагается, что один или более членов группы могут быть включены в группу или исключены из группы по причинам удобства и/или патентоспособности. При осуществлении такого включения или удаления предполагается, что настоящее описание включает измененную группу, таким образом полностью соответствуя описанию всех групп Маркуша, применяемых в пунктах прилагаемой формулы изобретения.

[342] Незначительные, с точки зрения специалиста в данной области техники, изменения заявленного предмета изобретения, которые известны в настоящее время или будут разработаны позднее, явным образом предусмотрены как эквиваленты, входящие в объем формулы изобретения. Таким образом, очевидные замены, которые известны или будут

известны специалисту в данной области техники, находятся в пределах объема определенных элементов.

[343] Если не указано иное, все числа, выражающие характеристику, предмет, количество, параметр, свойство, период и так далее, в настоящем описании и в пунктах формулы изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «примерно». В настоящей заявке термин «примерно» означает, что характеристика, предмет, количество, параметр, свойство или период, представленные таким образом, охватывают диапазон плюс/минус десять процентов выше или ниже значения указанной характеристики, предмета, количества, параметра, свойства или периода. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, представленные в описании и пунктах прилагаемой формулы изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут варьировать. Например, поскольку инструменты масс-спектрометрии могут незначительно различаться при определении массы данного аналита, термин «примерно» в контексте массы иона или отношения масса/заряд иона относится к $\pm 0,50$ атомной единицы массы. В крайнем случае, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом пунктов формулы изобретения, каждое числовое обозначение следует рассматривать по меньшей мере с точки зрения количества приведенных значащих цифр и с использованием обычных способов округления.

[344] Несмотря на то, что числовые диапазоны и значения, представляющие широкий объем настоящего изобретения, являются приблизительными, числовые диапазоны и значения, приведенные в конкретных примерах, указываются настолько точно, насколько возможно. Тем не менее, любой числовой диапазон или значение по определению включают определенные ошибки, являющиеся неизбежным результатом стандартного отклонения, обнаруживаемого при соответствующих тестовых измерениях. Перечисление в настоящей заявке числовых диапазонов значений предназначено только для короткого способа представления индивидуальных ссылок на каждое отдельное числовое значение, находящееся в пределах диапазона. Если в настоящей заявке не указано иное, каждое отдельное значение числового диапазона включено в настоящее описание, как если бы оно было отдельно указано в настоящей заявке.

[345] Использование терминов «может» или «способен» применительно к варианту реализации или аспекту варианта реализации также включает альтернативное значение «не

может» или «не способен». По существу, если в настоящей заявке раскрыто, что вариант реализации или аспект варианта реализации может или способен быть включен в качестве части предмета настоящего изобретения, то также явно подразумевают отрицательное ограничение или исключаящее условие, означающие, что вариант реализации или аспект варианта реализации может не быть включен или не способен быть включен в качестве части предмета настоящего изобретения. Аналогичным образом, использование термина «необязательно» применительно к варианту реализации или аспекту варианта реализации означает, что такой вариант реализации или аспект варианта реализации может быть включен в качестве части предмета настоящего изобретения или может не быть включен в качестве части предмета настоящего изобретения. Применимость такого отрицательного ограничения или исключаящего условия зависит от того, указано ли отрицательное ограничение или исключаящее условие в заявленном предмете изобретения.

[346] Неопределенные и определенные формы единственного числа и аналогичные указания в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте приведенных далее пунктов формулы изобретения) охватывают формы единственного и множественного числа, если в настоящей заявке не указано иное, или контекст явно не подразумевает иное. Кроме того, порядковые указатели, такие как, например, «первый», «второй», «третий» и так далее, в случае идентифицированных элементов применяют для различения элементов, и они не указывают или не подразумевают требуемое или ограниченное количество таких элементов и не указывают конкретную позицию или порядок таких элементов, если специально не указано иное. Все способы, описанные в настоящей заявке, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в настоящей заявке не указано иное, или контекст явно не подразумевает иное. Применение всех без исключения примеров вводных слов (например, «такой как»), представленных в настоящей заявке, предназначено только для лучшей демонстрации настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом. Ни одно выражение в настоящем описании не следует считать указанием на какой-либо незаявленный элемент, существенный для практического применения настоящего изобретения.

[347] При использовании в пунктах формулы изобретения, на момент подачи или при последующем уточнении, открытый переходный термин «содержащий», его вариации, такие как, например, «содержать» и «содержит», и эквивалентные ему открытые

переходные фразы, такие как «включающий», «имеющий в составе» и «имеющий», охватывает все явно указанные элементы, ограничения, стадии, целые числа и/или признаки отдельно или в комбинации с неуказанным предметом изобретения; при этом названные элементы, ограничения, стадии, целые числа и/или признаки являются существенными, а другие неназванные элементы, ограничения, стадии, целые числа и/или признаки могут быть добавлены и также формировать конструкцию, входящую в объем формулы изобретения. Конкретные варианты реализации, описанные в настоящем документе, могут быть дополнительно ограничены в пунктах формулы изобретения с применением закрытых переходных выражений «состоящий из» или «состоящий по существу из» (или их вариантов, таких как, например, «состоять из», «состоит из», «состоять по существу из» и «состоит по существу из») вместо или в качестве дополнения термина «содержащий». При использовании в формуле изобретения, на момент подачи или при последующем уточнении, закрытая переходное выражение «состоящий из» исключает любой элемент, ограничение, стадию, целое число или отличительный признак, явно не указанные в пунктах формулы изобретения. Закрытая переходная фраза «состоящий по существу из» ограничивает объем формулы изобретения явно указанными элементами, ограничениями, стадиями, целыми числами и/или отличительными признаками и любыми другими элементами, ограничениями, стадиями, целыми числами и/или отличительными признаками, которые не оказывают существенного влияния на основную и новую характеристику (характеристики) заявленного предмета изобретения. Таким образом, значение открытой переходной фразы «содержащий» определено как охватывающее все конкретно указанные элементы, ограничения, стадии и/или признаки, а также любые необязательные, дополнительные, неуказанные элементы, ограничения, стадии и/или признаки. Значение закрытого переходного выражения «состоящий из» определено как включающее только элементы, ограничения, стадии, целые числа и/или признаки, конкретно указанные в формуле изобретения, тогда как значение закрытого переходного выражения «состоящий по существу из» определяется как включающее только элементы, ограничения, стадии, целые числа и/или признаки, конкретно указанные в формуле изобретения, а также элементы, ограничения, стадии, целые числа и/или признаки, которые не оказывают существенного влияния на основную и новую характеристику (характеристики) заявленного предмета изобретения. Таким образом, значение открытого переходного выражения «содержащий» (и эквивалентных ему открытых переходных выражений) включает, в качестве ограничивающего случая, заявленный предмет изобретения, определенный при помощи закрытых переходных выражений «состоящий из»

или «состоящий по существу из». Следовательно, варианты реализации, описанные в настоящем документе или заявленные при помощи выражения «содержащий», явно и однозначно обеспечивают описание, обоснование и подтверждение для выражений «состоящий по существу из» и «состоящий из».

[348] Все патенты, патентные публикации и другие источники, упоминаемые и идентифицированные в настоящем описании, индивидуально и явно включены в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки с целью описания и раскрытия, например, композиций и методологий, описанных в таких публикациях, которые могут быть применены в контексте настоящего изобретения. Указанные публикации представлены исключительно ввиду раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Никакая информация в этом отношении не является и не должна быть истолкована как допущение, что авторы настоящего изобретения не имеют права противопоставить такому раскрытию более раннее на основании предшествующего изобретения или по любой другой причине. Все заявления относительно даты или представления относительно содержания указанных документов основаны на информации, доступной заявителю, и не представляют собой какого-либо признания в отношении правильности дат или содержания указанных документов.

[349] Наконец, применяемая в настоящей заявке терминология предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который определяется только формулой изобретения. Соответственно, настоящее изобретение не ограничено только тем, что было показано и описано.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
2. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 1, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
3. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
4. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь, и при этом указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
5. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 4, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.

6. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь и легкую цепь, и при этом указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
7. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, и легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в константном домене тяжелой цепи для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в константном домене тяжелой цепи для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
8. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-7, содержащее константный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положении H315 и/или H440.
9. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-8, содержащее константный домен тяжелой цепи, представленный в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и/или K327.

10. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 8 или п. 9, где константный домен тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57.
11. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-10, содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8.
12. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-11, содержащее переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2.
13. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-7, содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
14. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-7 или п. 13, содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положении H315 и/или H440.
15. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 13 или п. 14, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
16. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-15, содержащее переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
17. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 16, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.

18. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-17, содержащее константную область легкой цепи.
19. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, содержащий нижнюю шарнирную область, домен CH2 и домен CH3, и легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в домене CH2 и/или домене CH3 для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот.
20. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 19, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 дополнительно содержит одну или более модификаций аминокислот в нижней шарнирной области и/или домене CH2 для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.
21. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), которое специфично связывается с PD-L1 человека, причем указанное модифицированное антитело против PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи, содержащий нижнюю шарнирную область, домен CH2 и домен CH3, и легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи, при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в домене CH2 и/или домене CH3 для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 из крови по сравнению с антителом против PD-L1, не имеющим указанных одной или более модификаций аминокислот, и при этом модифицированное антитело против PD-L1 имеет одну или более модификаций аминокислот в нижней шарнирной области и/или домене CH2 для устранения эффекторной функции, связанной с Fc.

22. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 19-21, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
23. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 19-22, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 38, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
24. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 22 или п. 23, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44.
25. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 19-24, где переменная область легкой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
26. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 25, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
27. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 19-21, где константный домен тяжелой цепи представлен в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для повышения скорости выведения модифицированного антитела против PD-L1 находятся в положениях H315 и H440.
28. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 19-22, где константный домен тяжелой цепи представлен в SEQ ID NO: 108, и при этом одна или более модификаций аминокислот для устранения эффекторной функции, связанной с Fc, находятся в положениях L239, L240 и K327.
29. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 27 или п. 28, где константный домен тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57.

30. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 19-29, где переменная область тяжелой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8; и переменная область легкой цепи содержит CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
31. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 30, где переменная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
32. Модифицированное антитело против PD-L1 по п. 30 или п. 31, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
33. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 4, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 8, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57; и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, представленную в SEQ ID NO: 10 или SEQ ID NO: 11, CDR2, представленную в SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13, и CDR3, представленную в SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.
34. Антитело против PD-L1 по п. 33, где переменная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 2.
35. Антитело против PD-L1 по п. 33 или п. 34, где константная область тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 54.
36. Антитело против PD-L1 по п. 35, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 41.

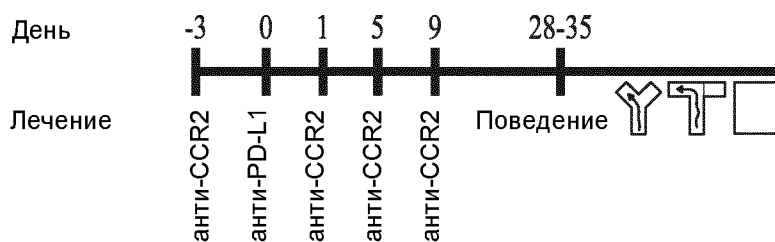
37. Антитело против PD-L1 по п. 33 или п. 34, где константная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 55.
38. Антитело против PD-L1 по п. 37, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 42.
39. Антитело против PD-L1 по п. 33 или п. 34, где константная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 56.
40. Антитело против PD-L1 по п. 39, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 43.
41. Антитело против PD-L1 по п. 33 или п. 34, где константная область тяжелой цепи представляет собой SEQ ID NO: 57.
42. Антитело против PD-L1 по п. 41, где тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 44.
43. Антитело против PD-L1 по любому из пп. 33-42, где легкая цепь дополнительно содержит константную область легкой цепи.
44. Антитело против PD-L1 по п. 43, где константная область легкой цепи представляет собой константную область легкой цепи каппа или константную область легкой цепи лямбда.
45. Антитело против PD-L1 по любому из пп. 33-44, где переменная область легкой цепи представляет собой SEQ ID NO: 9.
46. Антитело против PD-L1 по любому из пп. 33-45, где легкая цепь представляет собой SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36 или SEQ ID NO: 37.
47. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 или SEQ ID NO: 44; и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21.

48. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, представленную в SEQ ID NO: 42; и легкую цепь, представленную в SEQ ID NO: 21.
49. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 или SEQ ID NO: 57; и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 20.
50. Модифицированное антитело против лиганда 1 белка запрограммированной гибели (PD-L1), содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, и константную область тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 55; и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO 9, и константную область легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 16.
51. Фармацевтическая композиция, содержащая модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-50.
52. Фармацевтический набор, содержащий модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-50 или фармацевтическую композицию по п. 51.
53. Применение модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50 для получения медикамента для лечения нейродегенеративного заболевания.
54. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-50, фармацевтическая композиция по п. 51, фармацевтический набор по п. 52 или медикамент по п. 53 для применения для лечения нейродегенеративного заболевания.

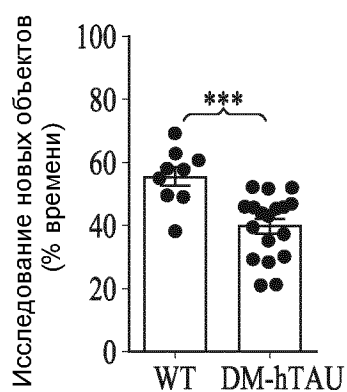
55. Применение модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50, фармацевтической композиции по п. 51, фармацевтического набора по п. 52 или медикамента по п. 53 для лечения нейродегенеративного заболевания.
56. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50, фармацевтической композиции по п. 51, фармацевтического набора по п. 52 или медикамента по п. 53.
57. Применение по любому из пп. 52-56, где нейродегенеративное заболевание включает связанную с возрастом деменцию, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, первичный прогрессирующий рассеянный склероз; вторичный прогрессирующий рассеянный склероз, кортикобазальную дегенерацию, синдром Ретта, таупатию, дегенеративные изменения сетчатки; переднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва; глаукому; увеит; депрессию; травматический стресс или посттравматическое стрессовое расстройство, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, умеренные когнитивные нарушения, заднюю корковую атрофию, первичную прогрессирующую афазию, прогрессирующий надъядерный паралич или повреждение ЦНС.
58. Модифицированное антитело против PD-L1 по любому из пп. 1-50, фармацевтическая композиция по п. 51 или фармацевтический набор по п. 52 для применения для лечения болезни Альцгеймера.
59. Применение модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50, фармацевтической композиции по п. 51 или фармацевтического набора по п. 52 для лечения болезни Альцгеймера.
60. Применение модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50 или фармацевтической композиции по п. 51 для получения медикамента для лечения болезни Альцгеймера.

61. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50, фармацевтической композиции по п. 51, фармацевтического набора по п. 52 или медикамента по п. 59.
62. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50, или последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50.
63. Полинуклеотид по п. 62, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая тяжелую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 65.
64. Полинуклеотид по п. 62 или п. 63, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83.
65. Полинуклеотид, представленный в SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.
66. Экспрессионная конструкция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50.
67. Экспрессионная конструкция по п. 66, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая тяжелую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 65.

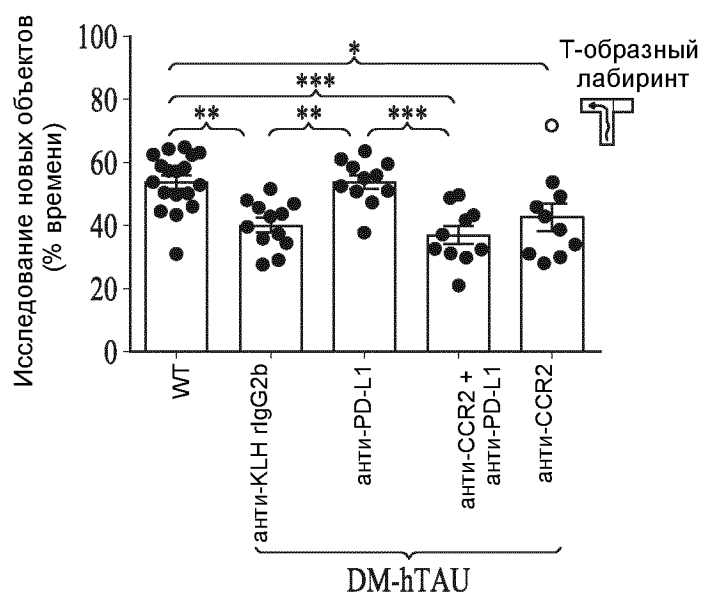
68. Экспрессионная конструкция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь из модифицированного антитела против PD-L1 по любому из пп. 1-50.
69. Экспрессионная конструкция по п. 68, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь, представляет собой SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 83.
70. Экспрессионная конструкция, содержащая SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.
71. Способ получения модифицированного антитела против PD-L1, включающий экспрессию в клетке-хозяине первой и второй экспрессионных конструкций, где первая экспрессионная конструкция определена в п. 66 или п. 67, а вторая экспрессионная конструкция определена в п. 68 или п. 69.
72. Способ получения модифицированного антитела против PD-L1, включающий экспрессию в клетке-хозяине первой и второй экспрессионных конструкций, причем первая экспрессионная конструкция содержит SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 или SEQ ID NO: 81, и вторая экспрессионная конструкция содержит SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 86 или SEQ ID NO: 87.



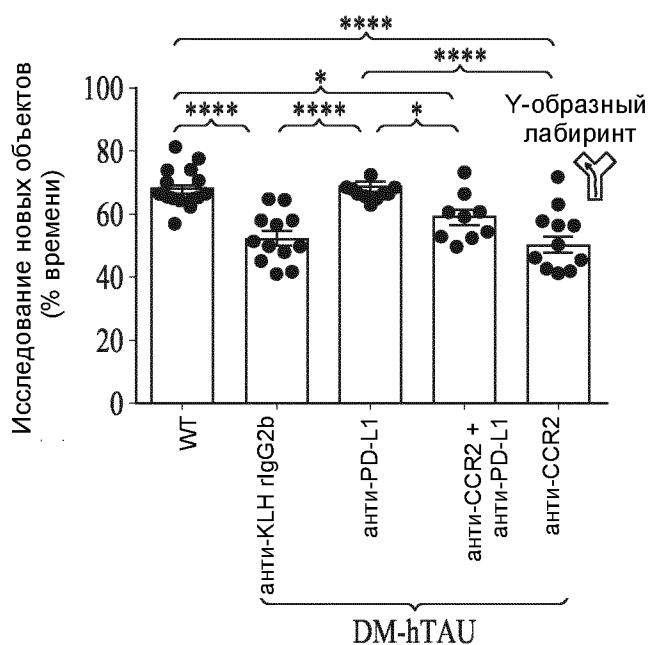
ФИГ. 1А



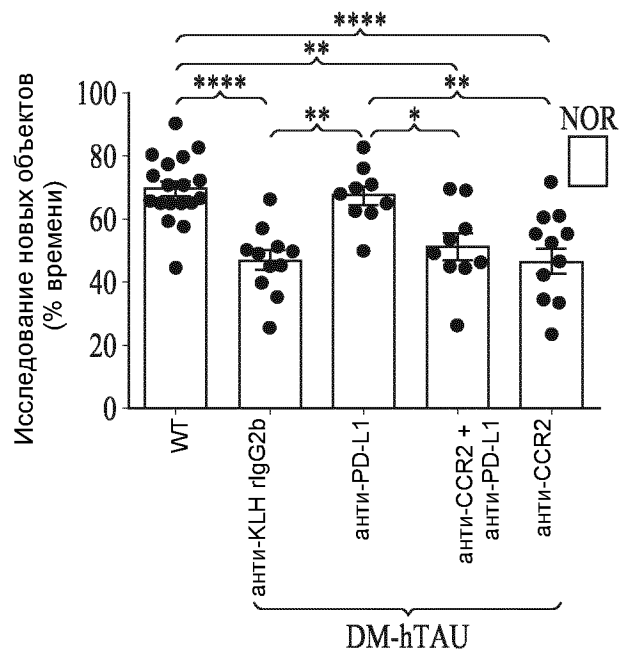
ФИГ. 1В



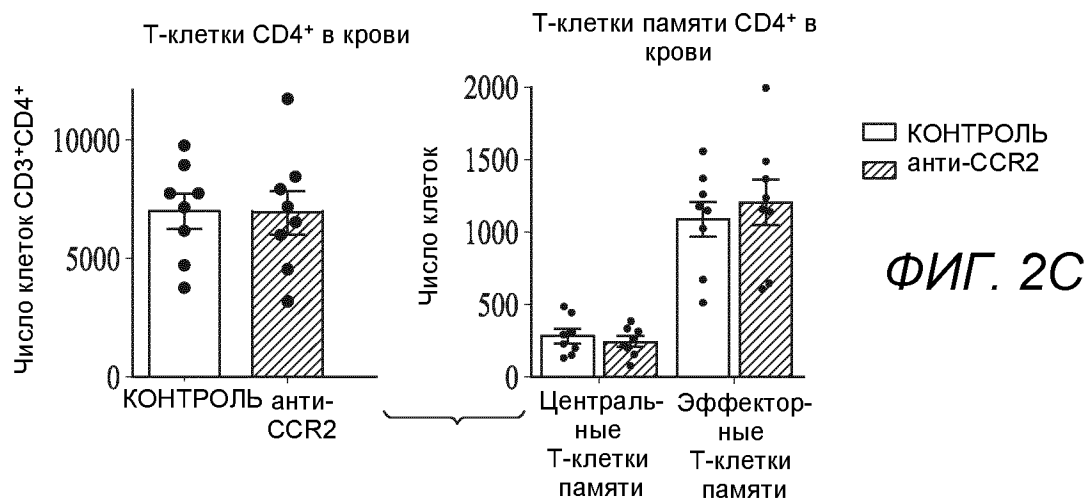
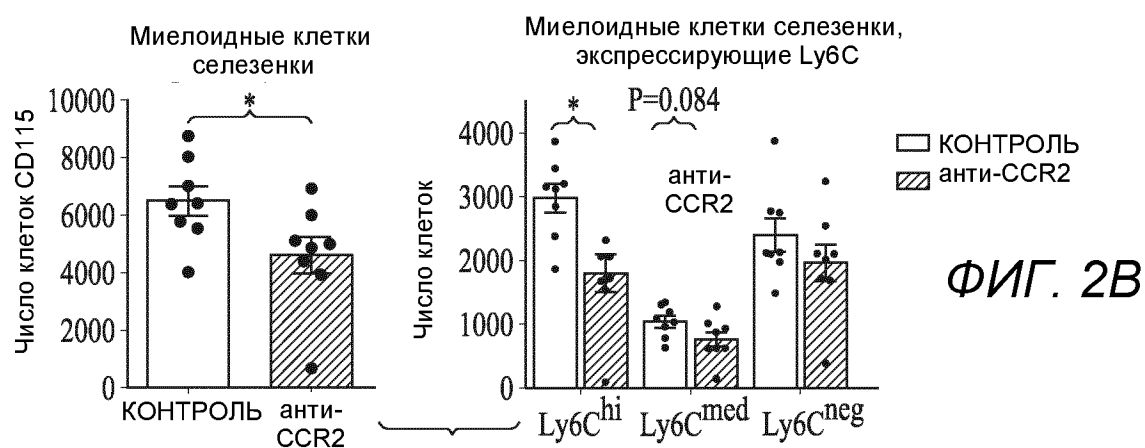
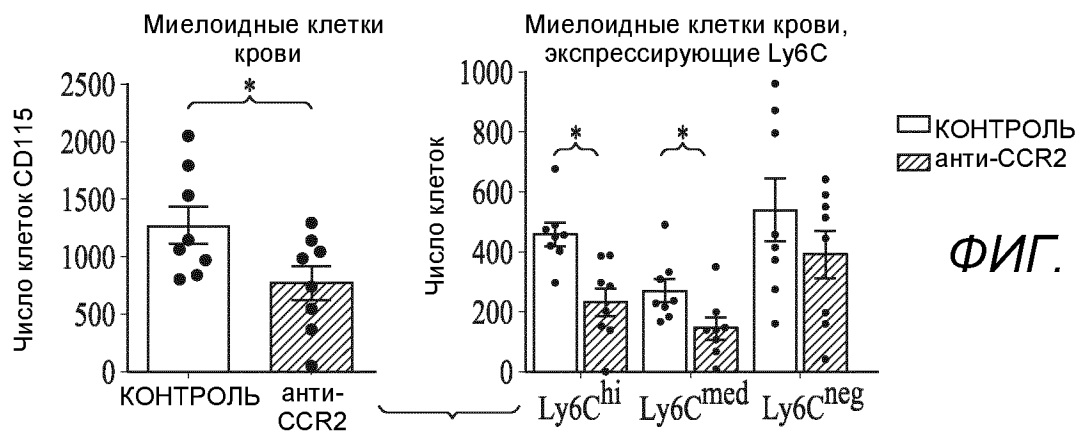
ФИГ. 1С

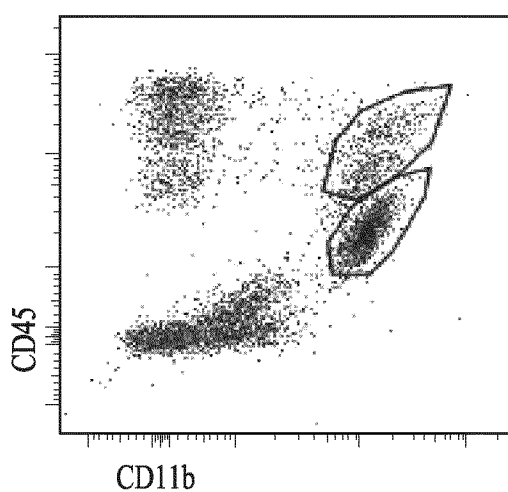
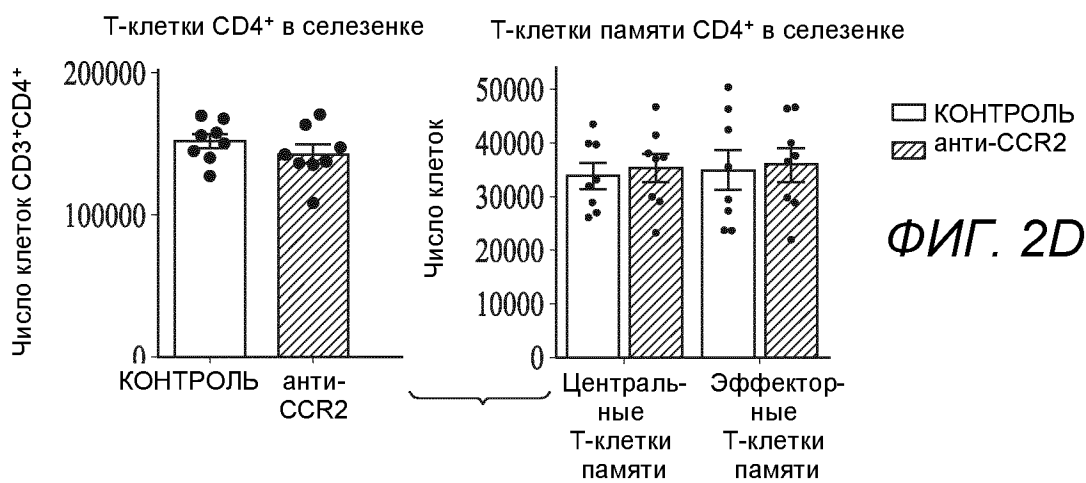


ФИГ. 1D

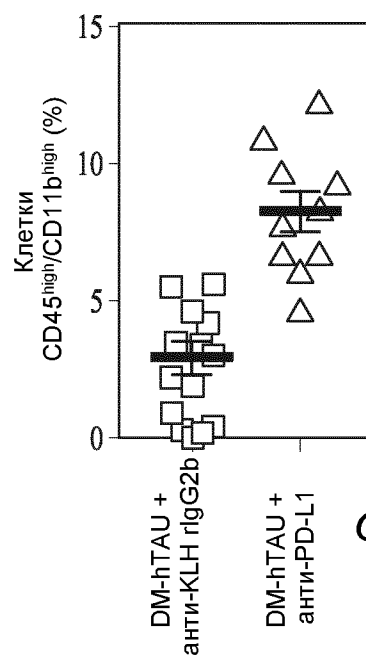


ФИГ. 1Е

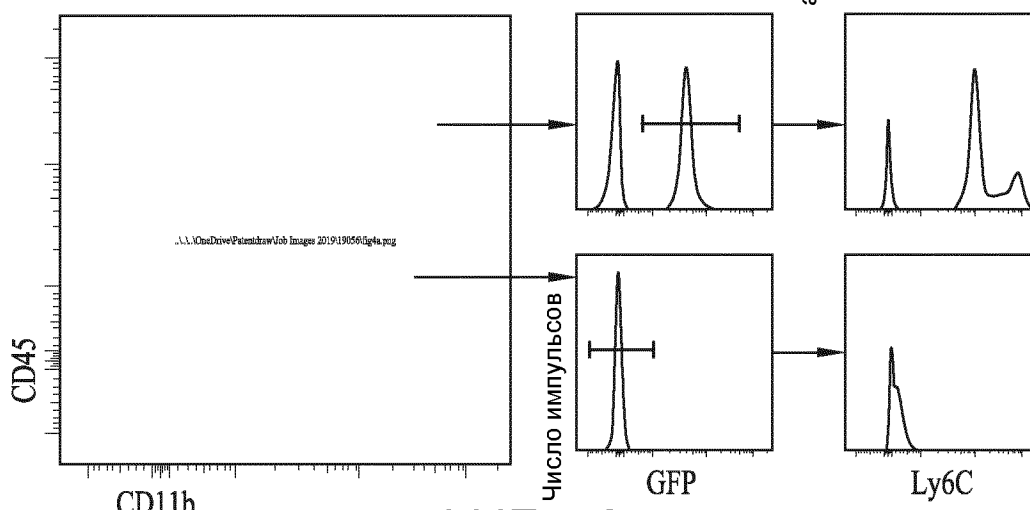




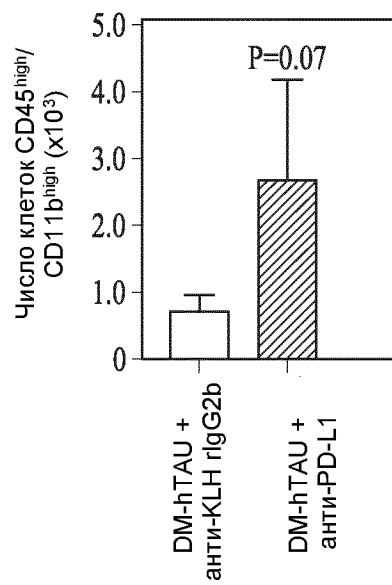
ФИГ. 3A



ФИГ. 3B



ФИГ. 4A



ФИГ. 4В

IBA-1 GFP

...\\OneDrive\Patent\draw\Job Images 2019\19056\Fig5a_bw.jpg

IBA-1 GFP IL-10

...\\OneDrive\Patent\draw\Job Images 2019\19056\Fig5b_bw.jpg

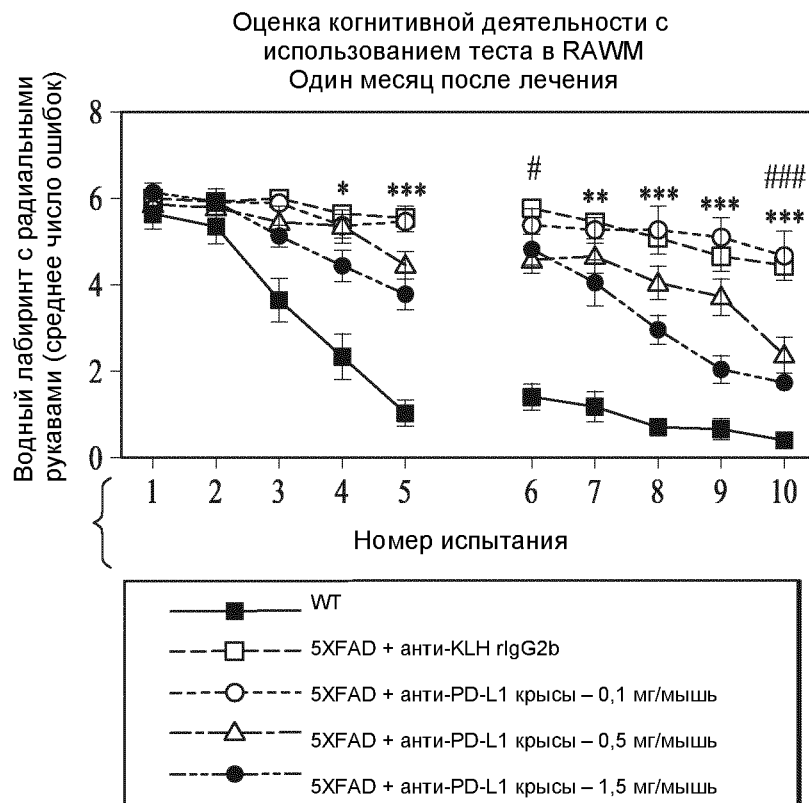
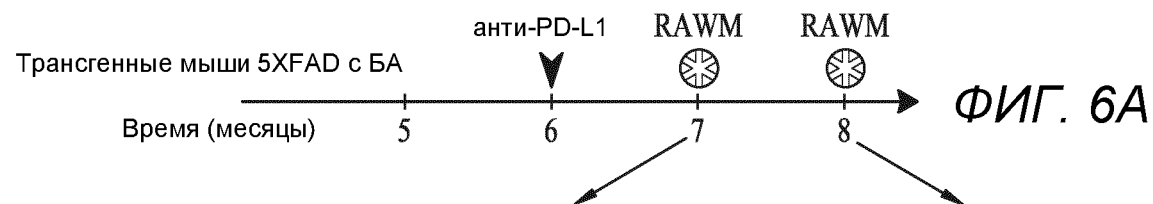
IBA-1

GFP

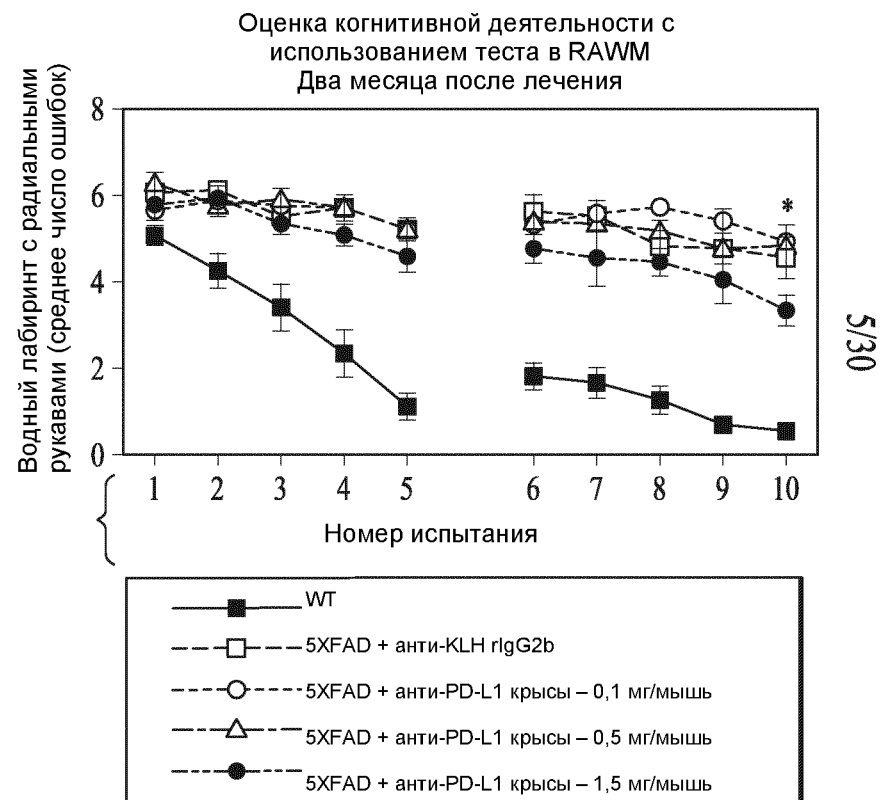
IL-10

ФИГ. 5А

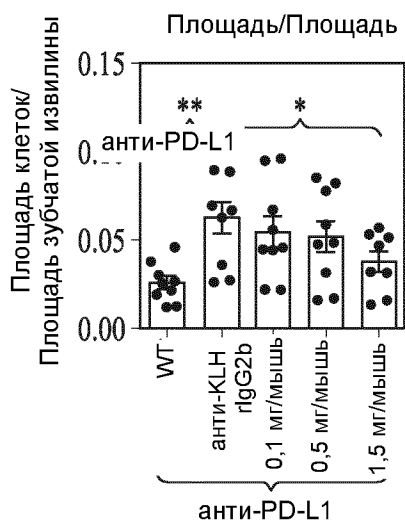
ФИГ. 5В



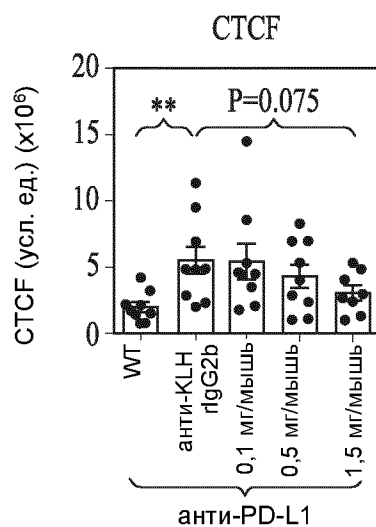
ФИГ. 6В



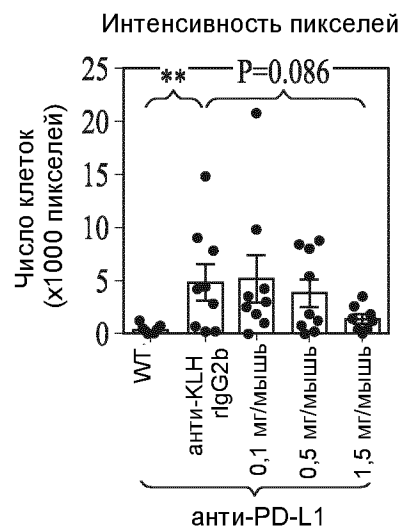
ФИГ. 6С



ФИГ. 7A



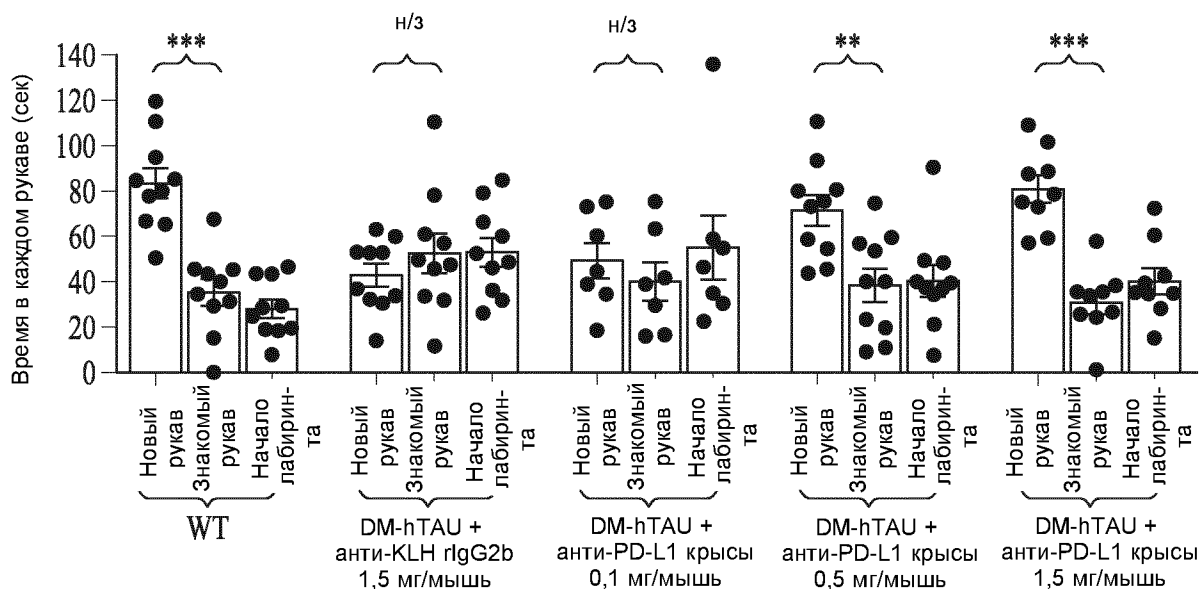
ФИГ. 7B



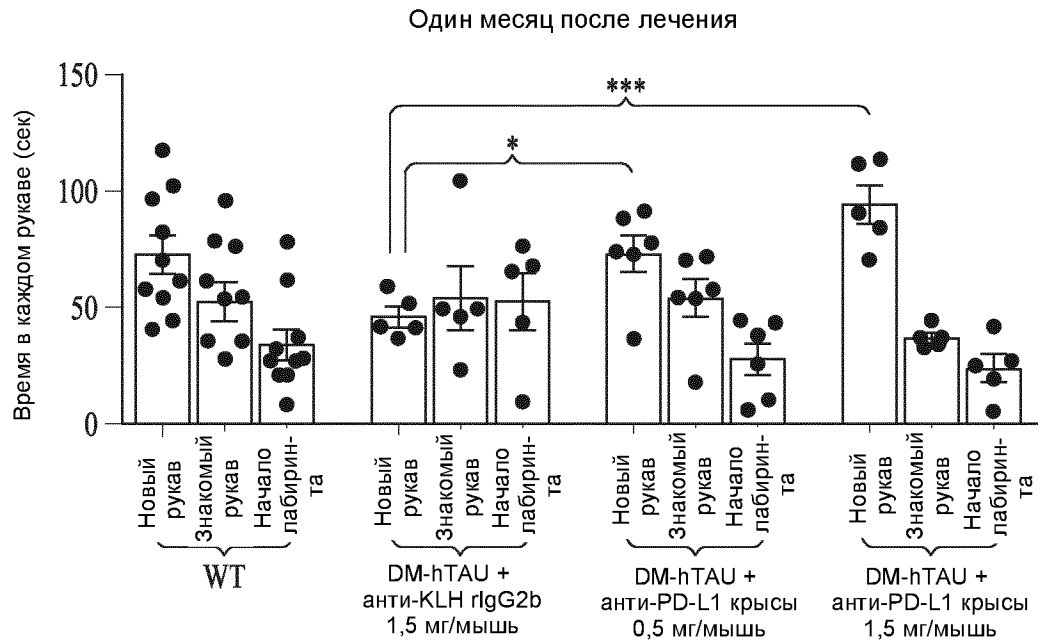
ФИГ. 7C



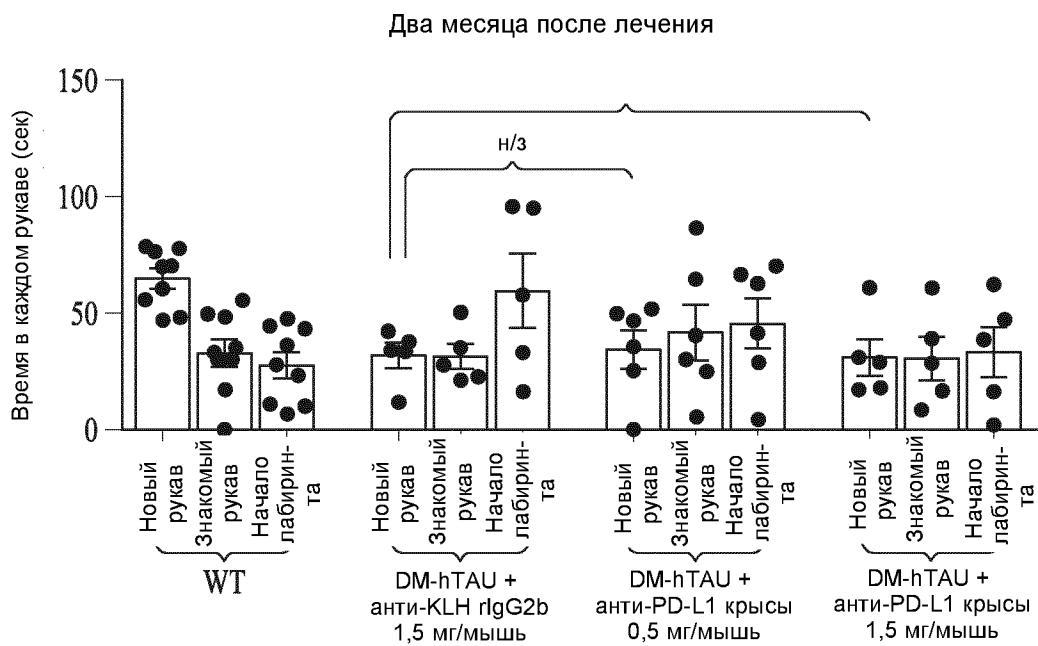
ФИГ. 8A



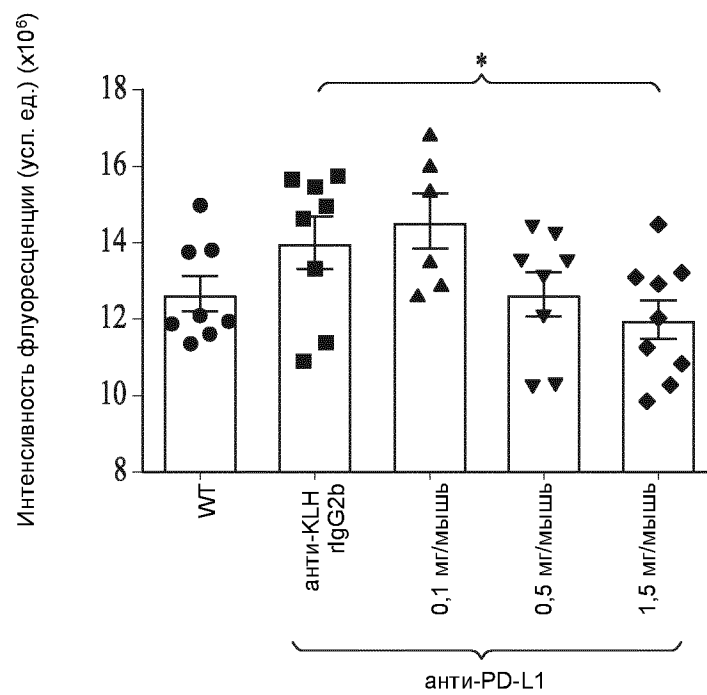
ФИГ. 8B



ФИГ. 9А

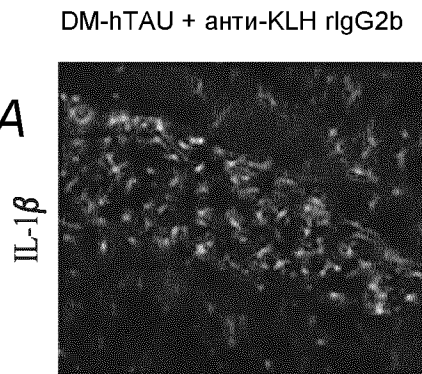


ФИГ. 9В

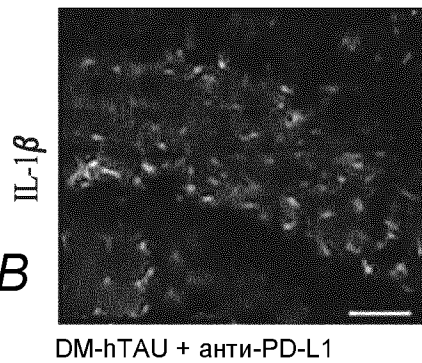


ФИГ. 10

ФИГ. 11А



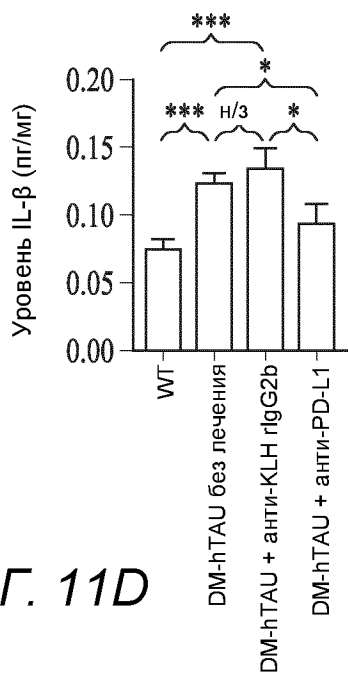
ФИГ. 11В



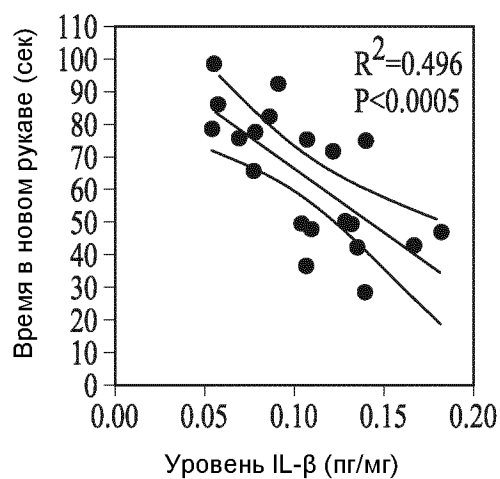
IL-1 β GFAP IBA-1 DAPI

...\\OscDrive\Patents\Draw\Images 2019\19056\FIG11_c.jpg

ФИГ. 11С

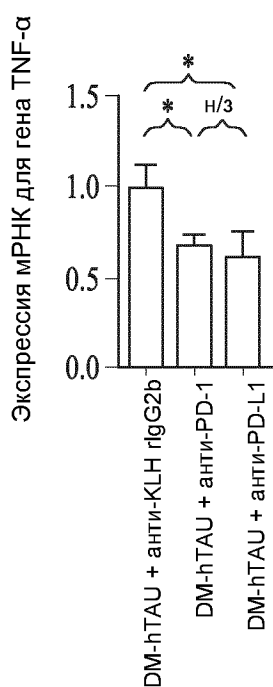


ФИГ. 11D

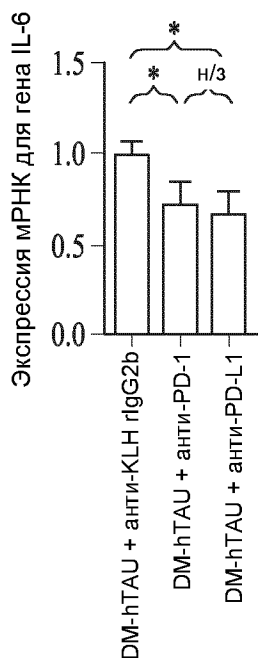


ФИГ. 11Е

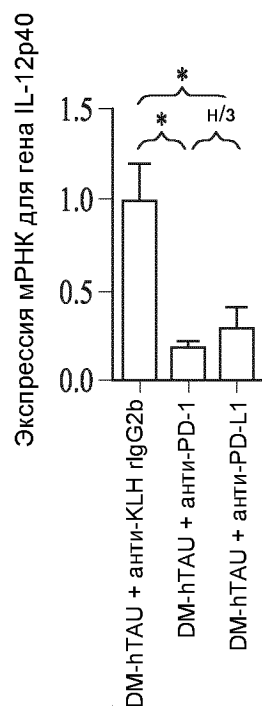
10/30



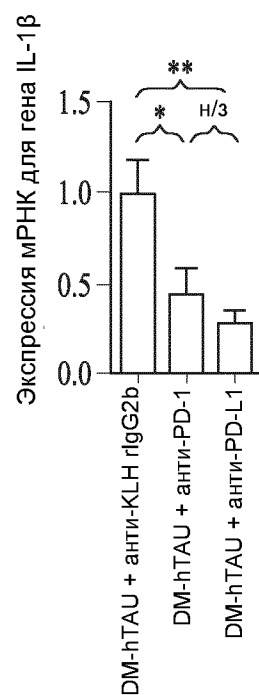
ФИГ. 11F



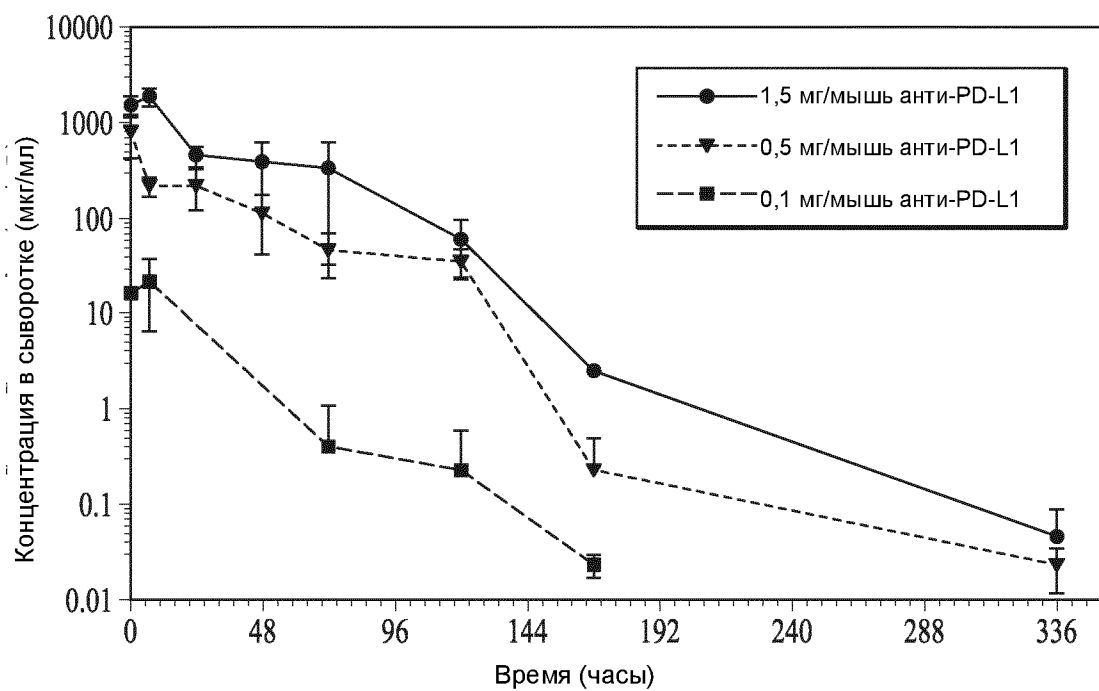
ФИГ. 11G



ФИГ. 11H

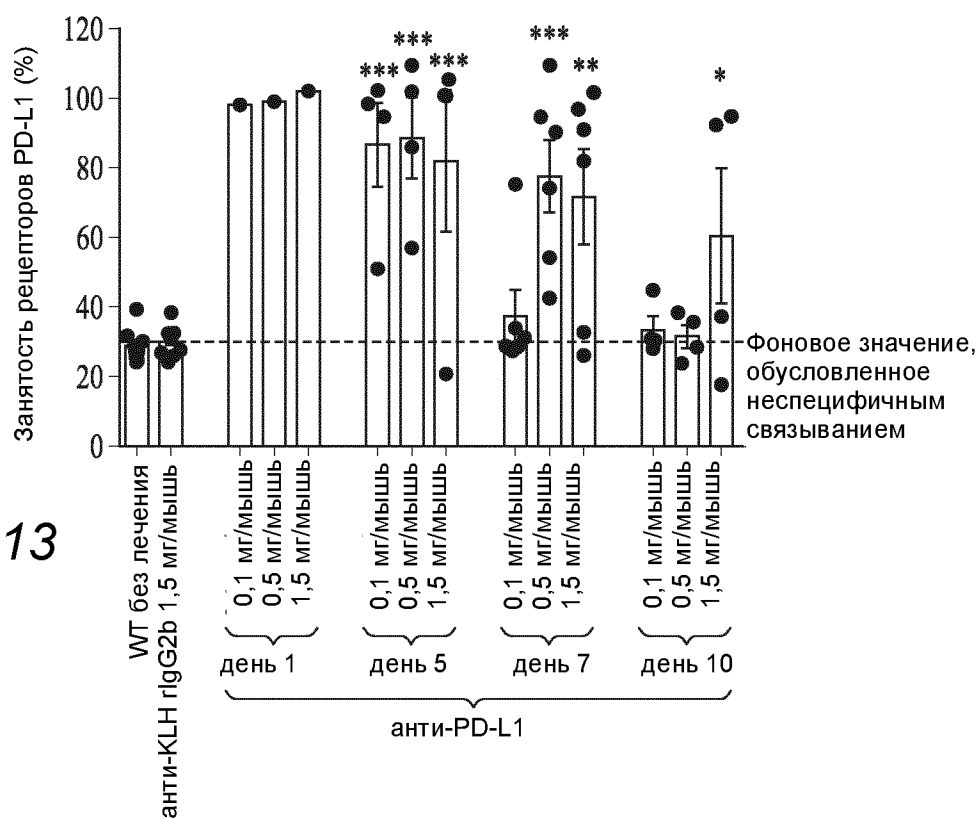


ФИГ. 11I

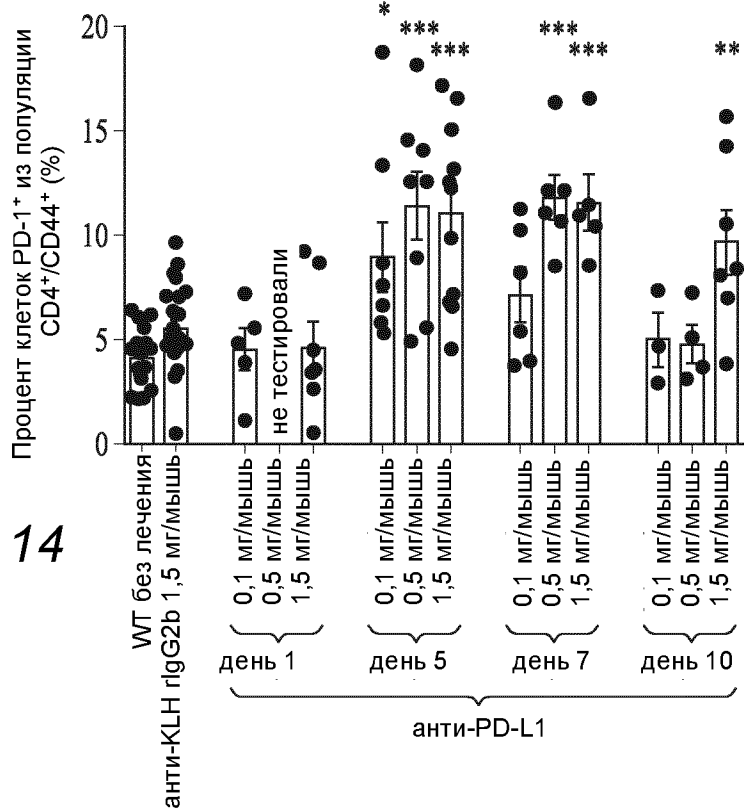


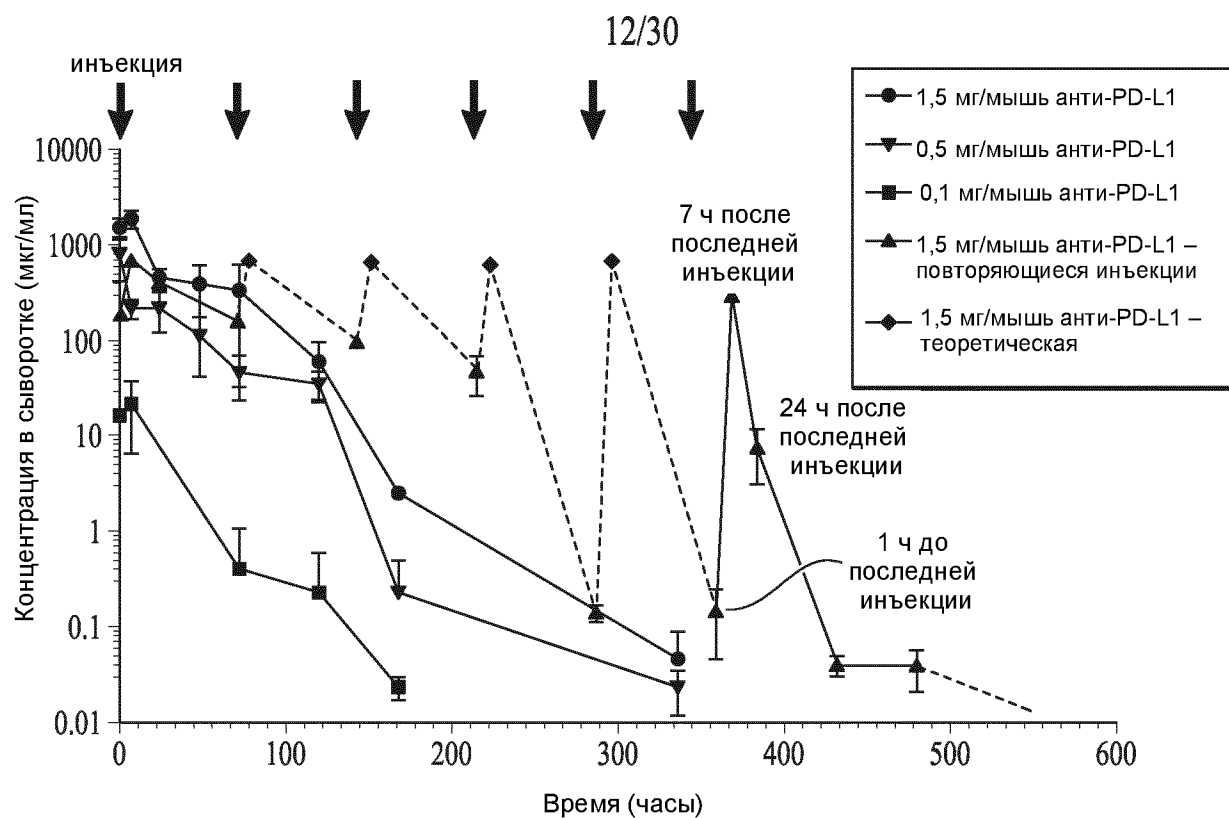
ФИГ. 12

ФИГ. 13

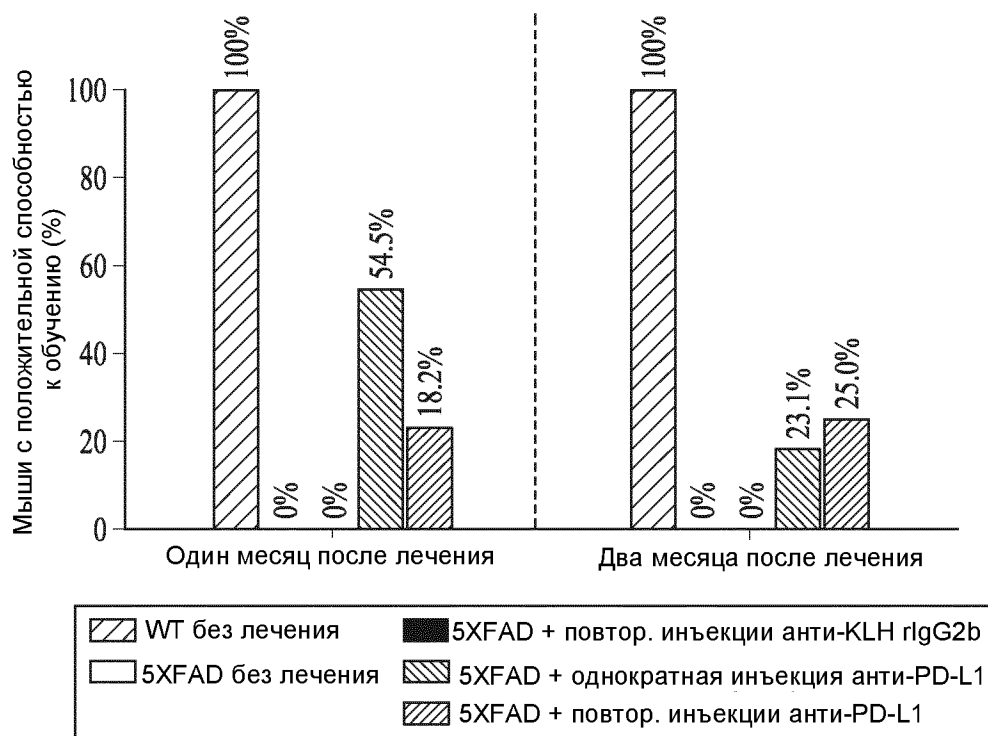


ФИГ. 14

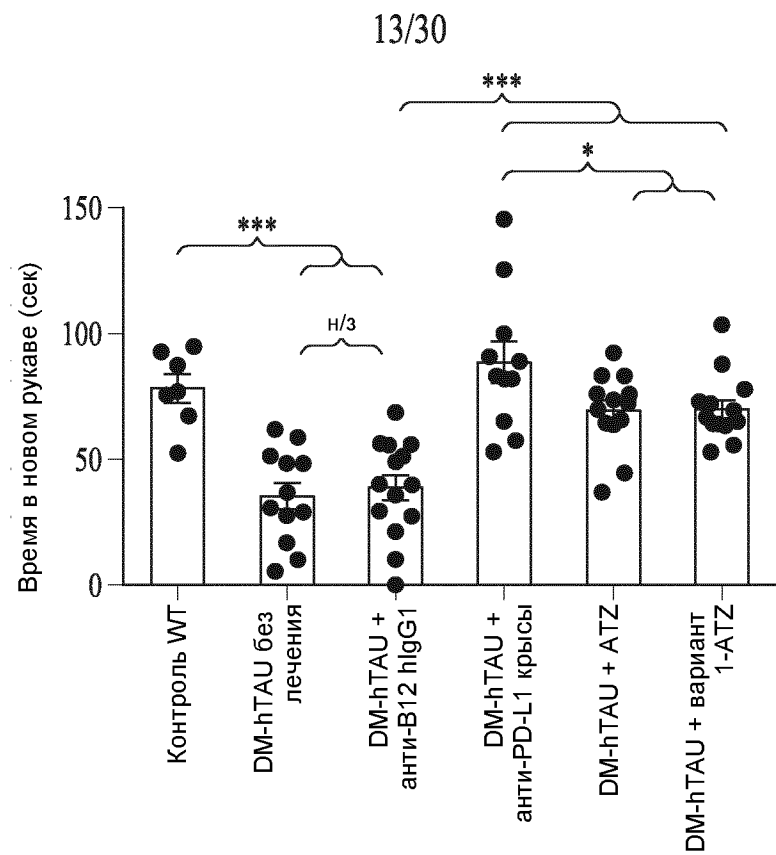




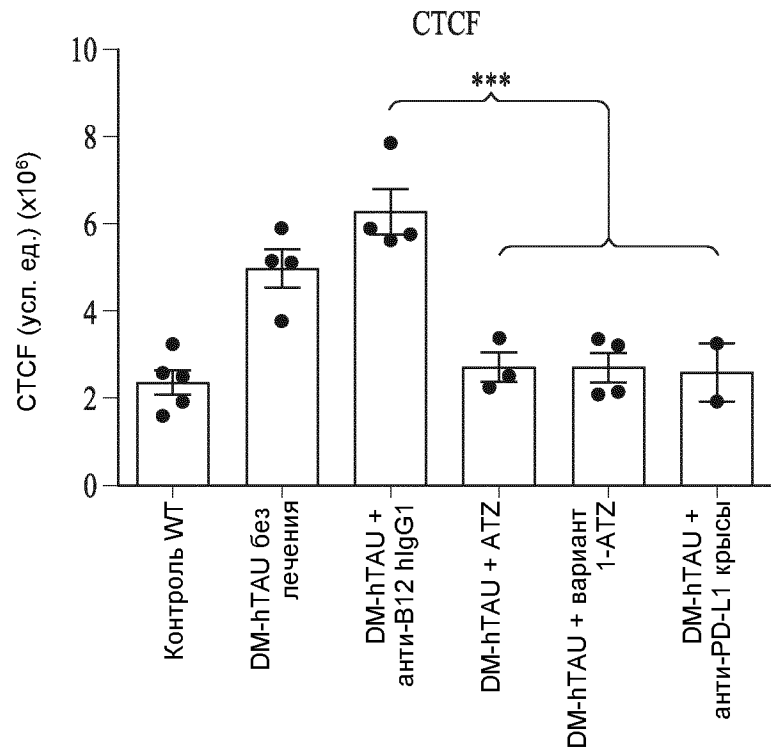
ФИГ. 15



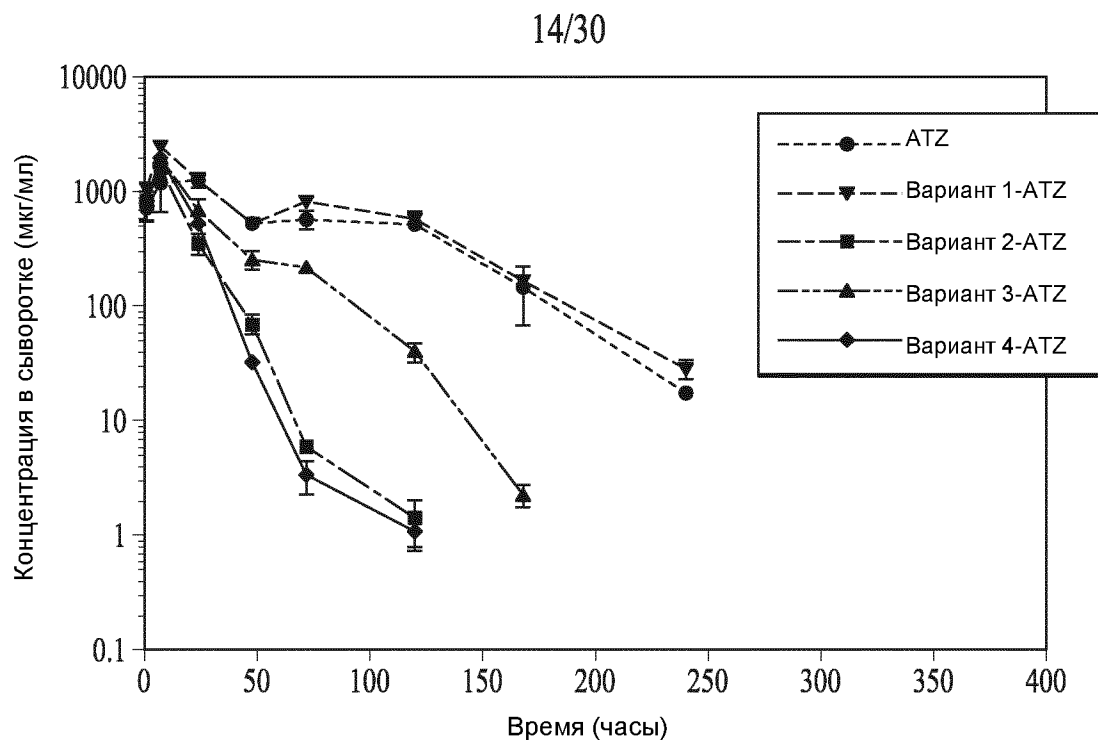
ФИГ. 16



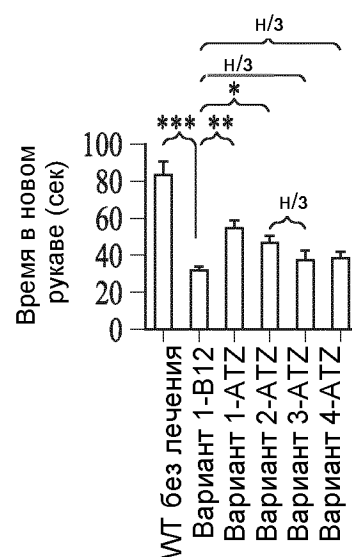
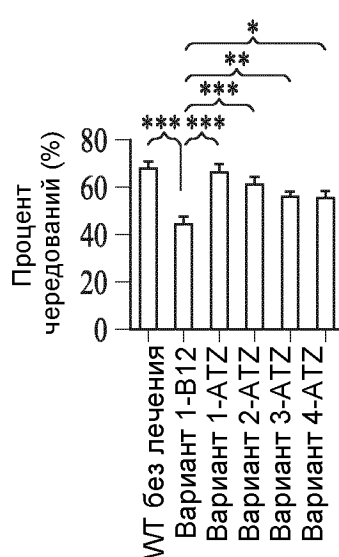
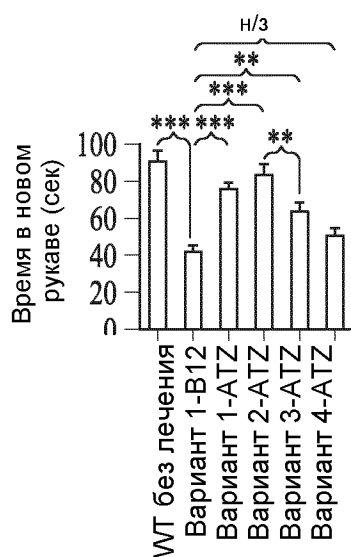
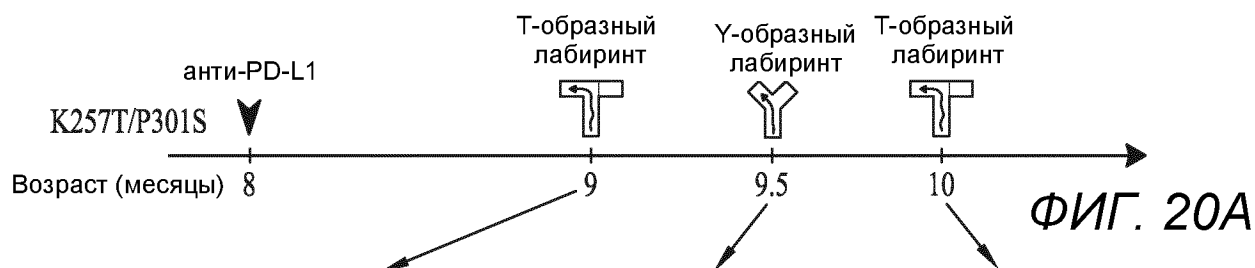
ФИГ. 17

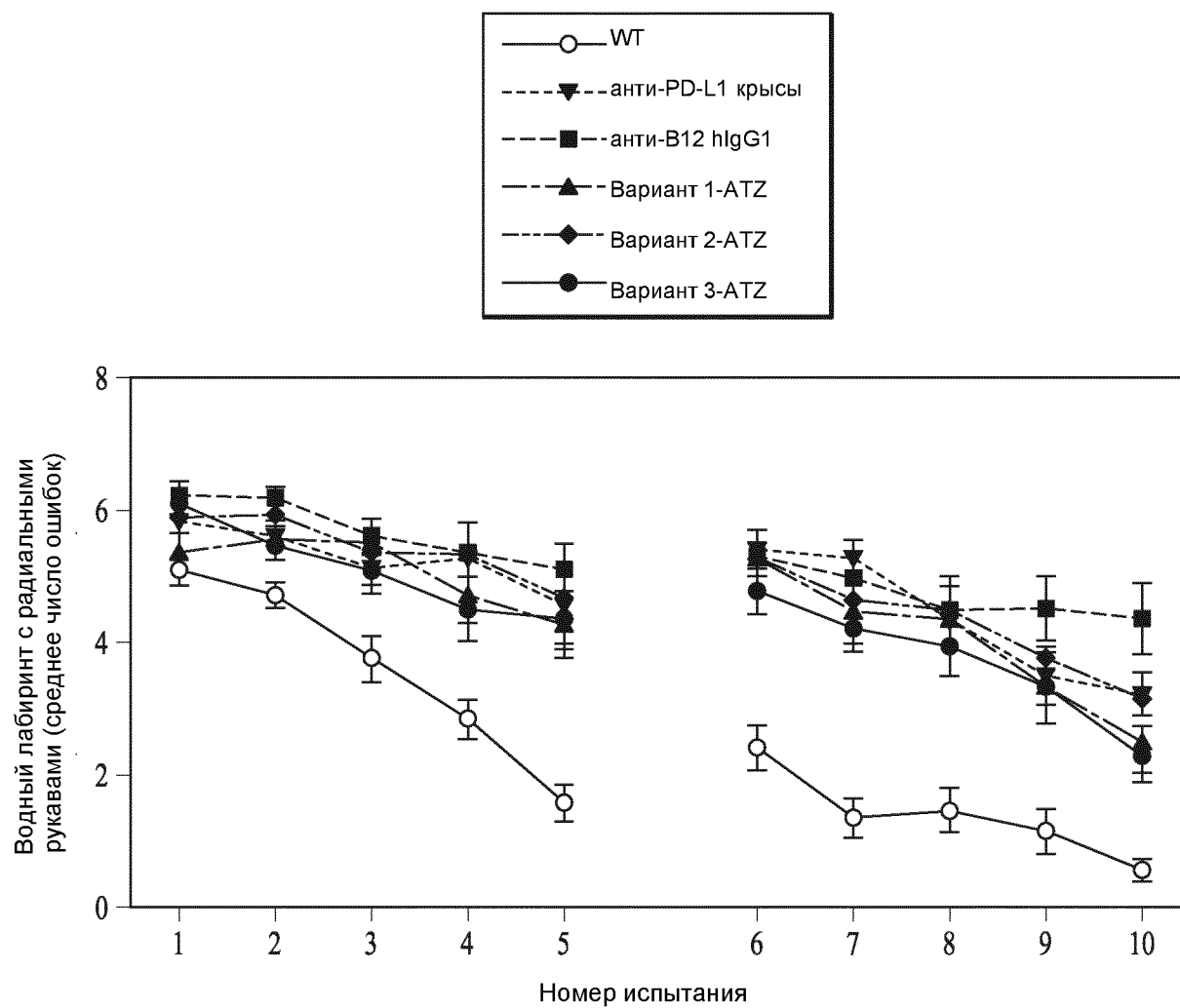


ФИГ. 18

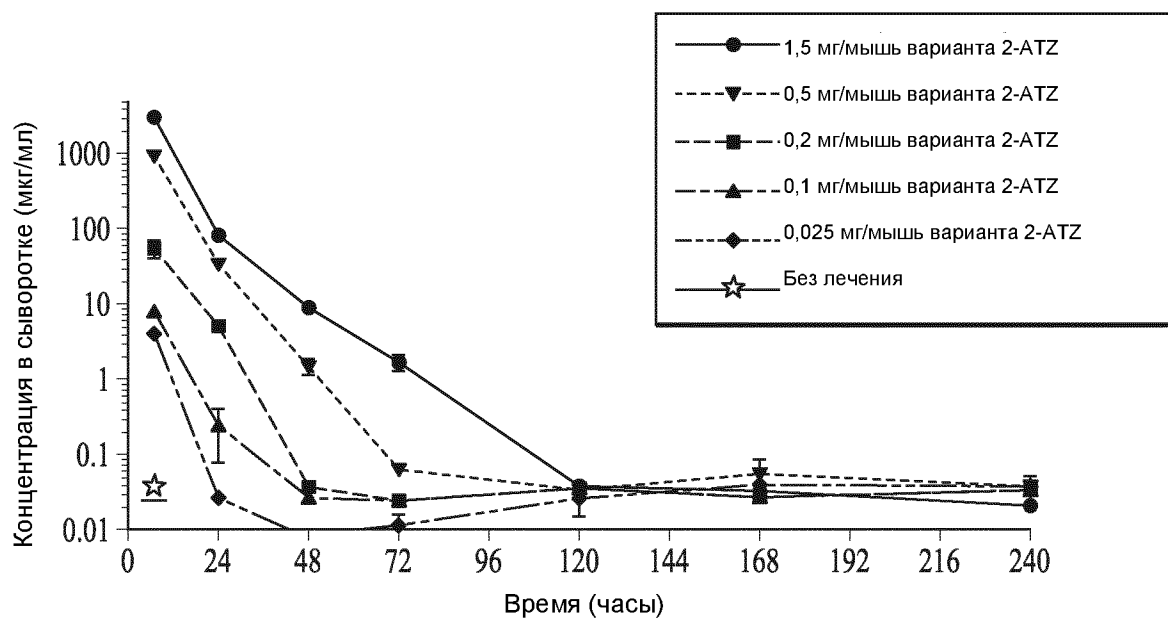


ФИГ. 19

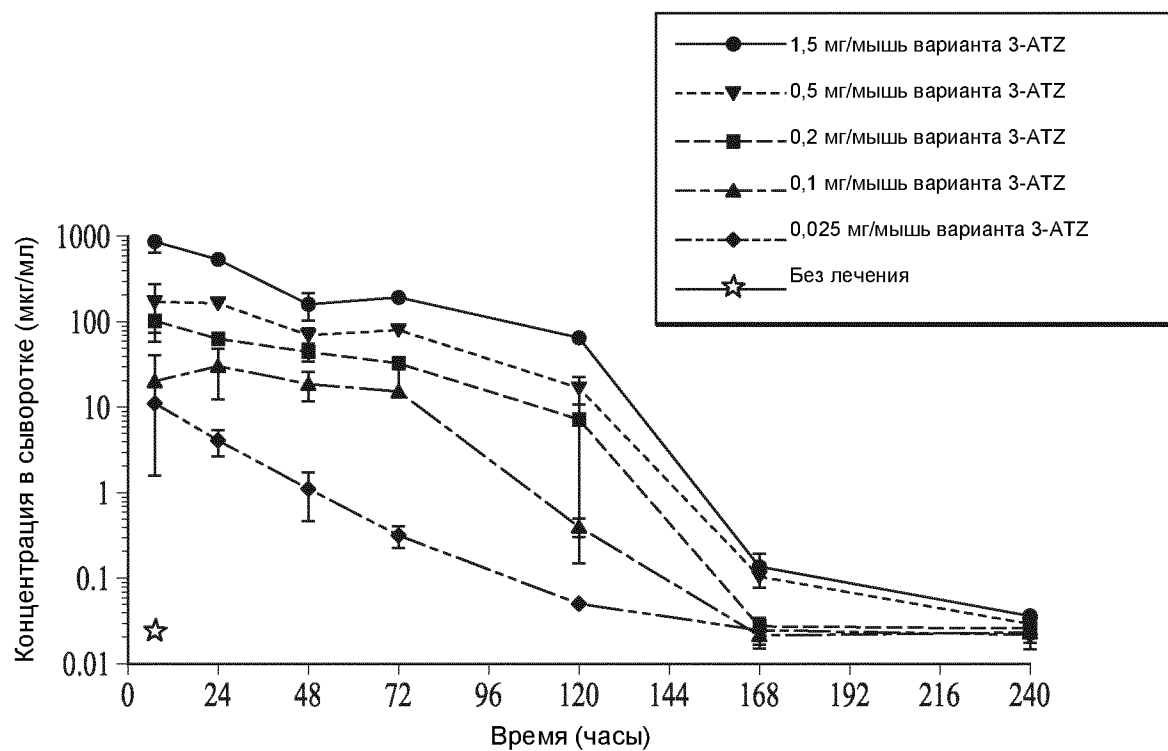




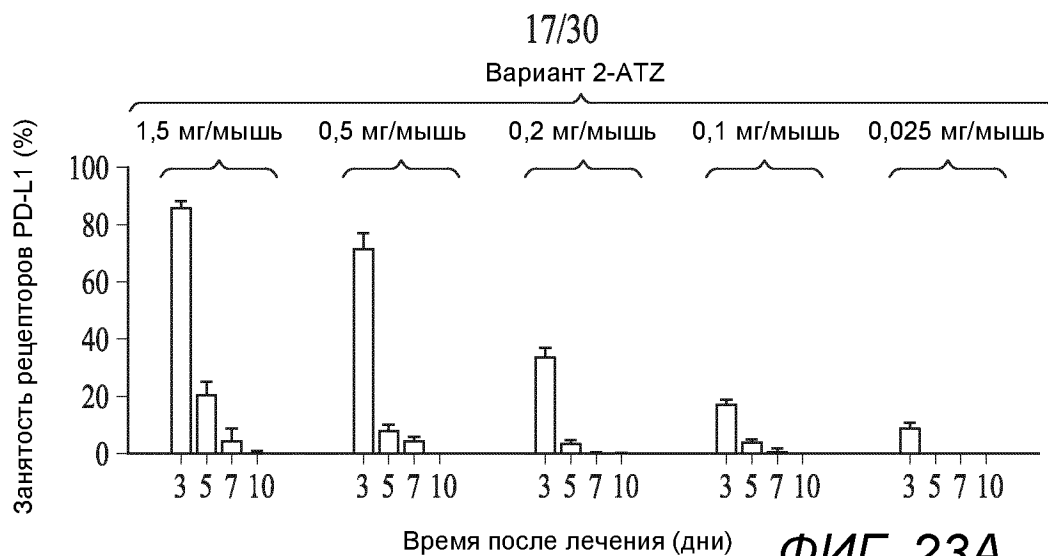
ФИГ. 21



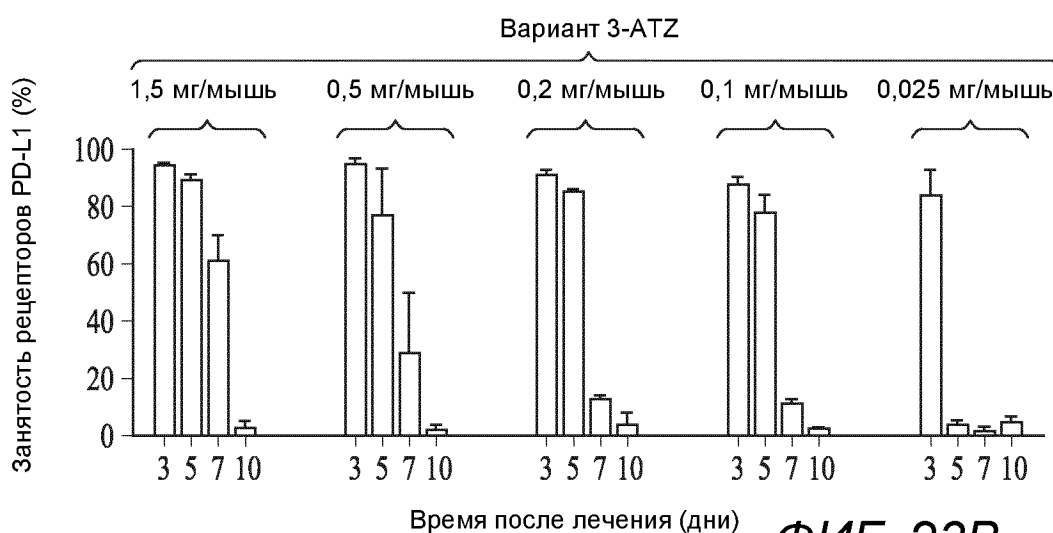
ФИГ. 22А



ФИГ. 22В



ФИГ. 23А

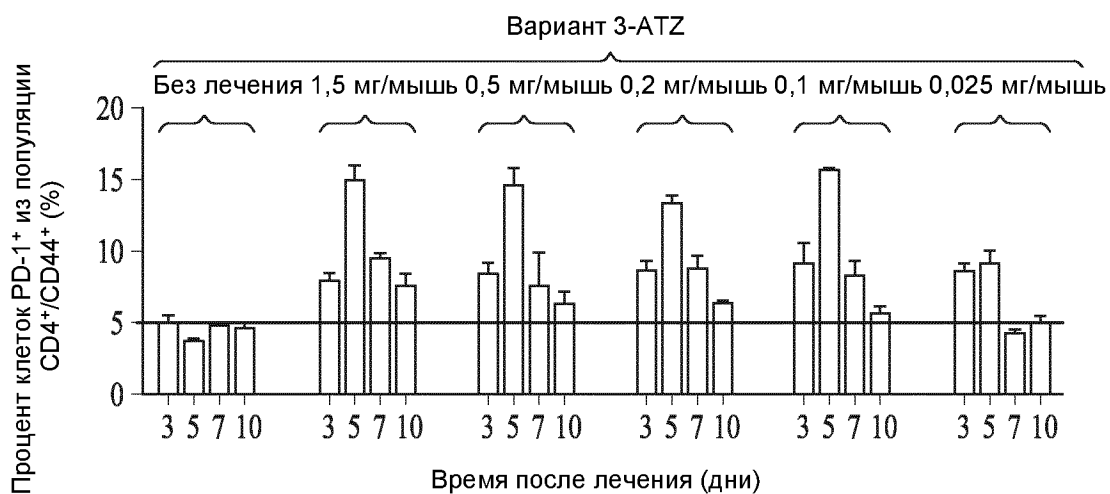


ФИГ. 23В

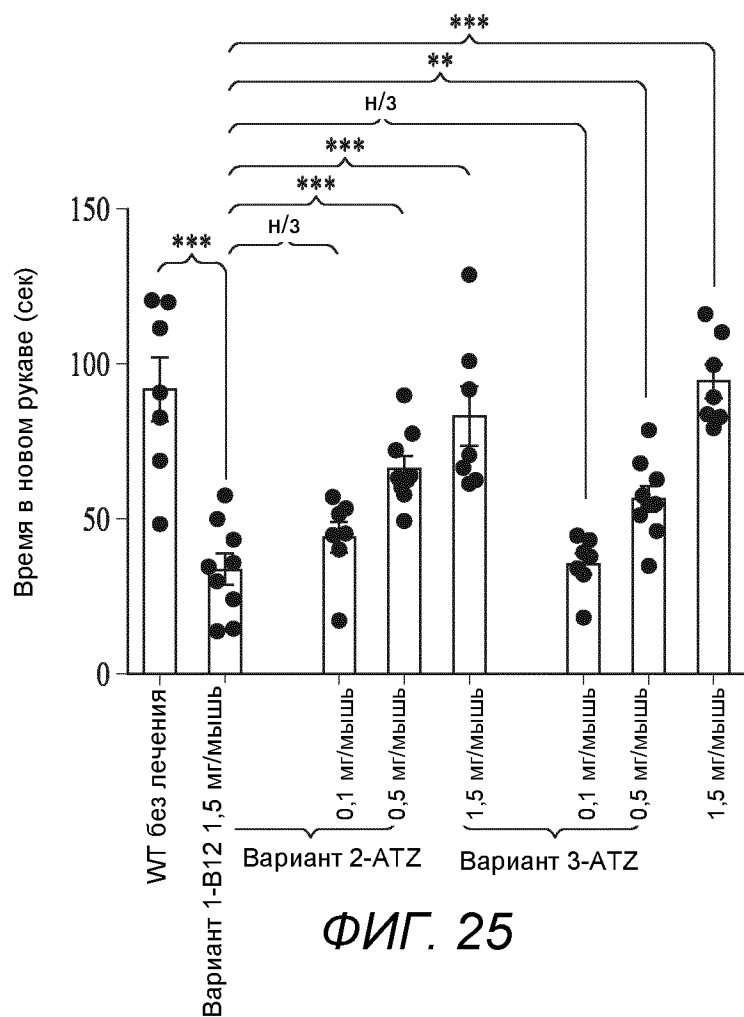


ФИГ. 24А

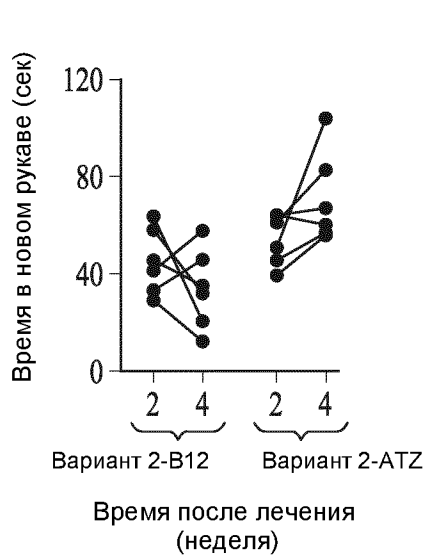
18/30



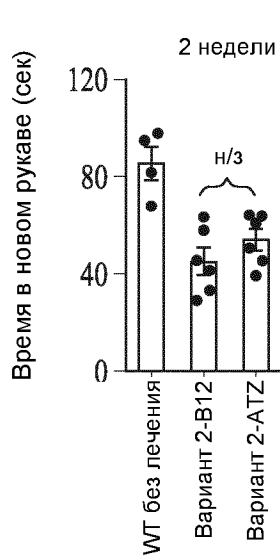
ФИГ. 24В



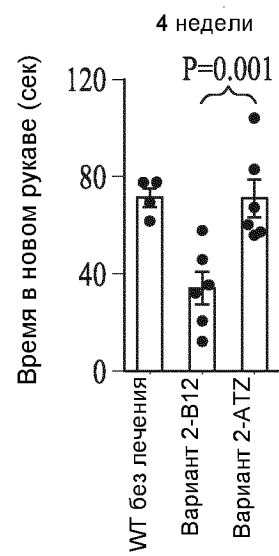
ФИГ. 25



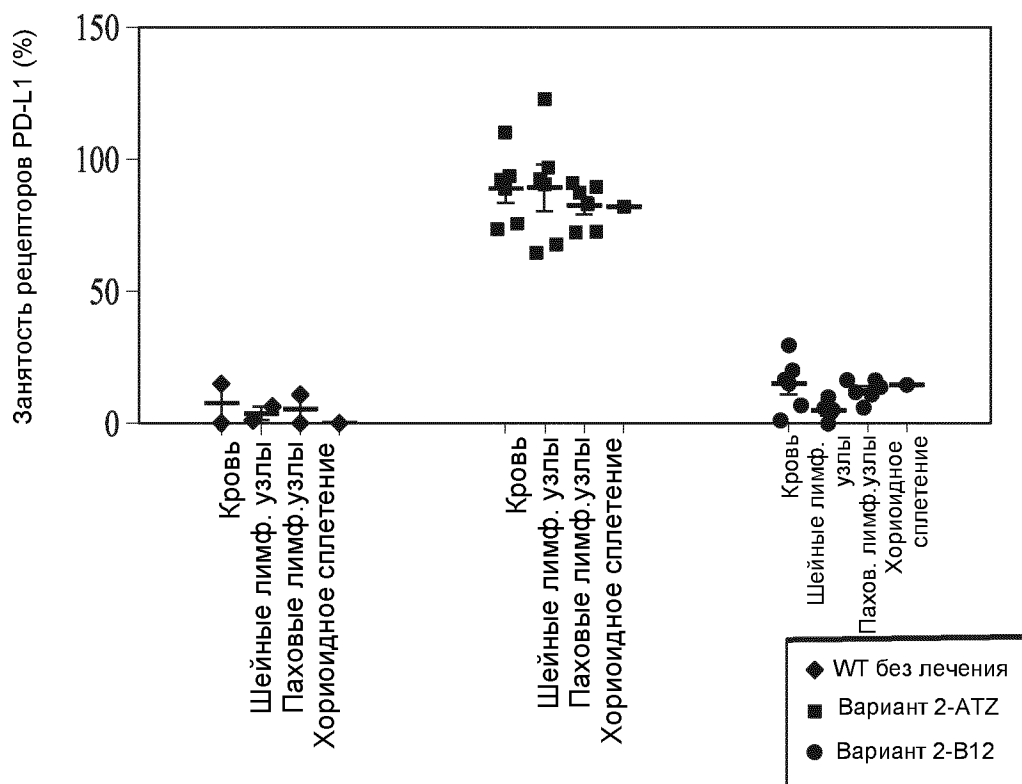
ФИГ. 26А



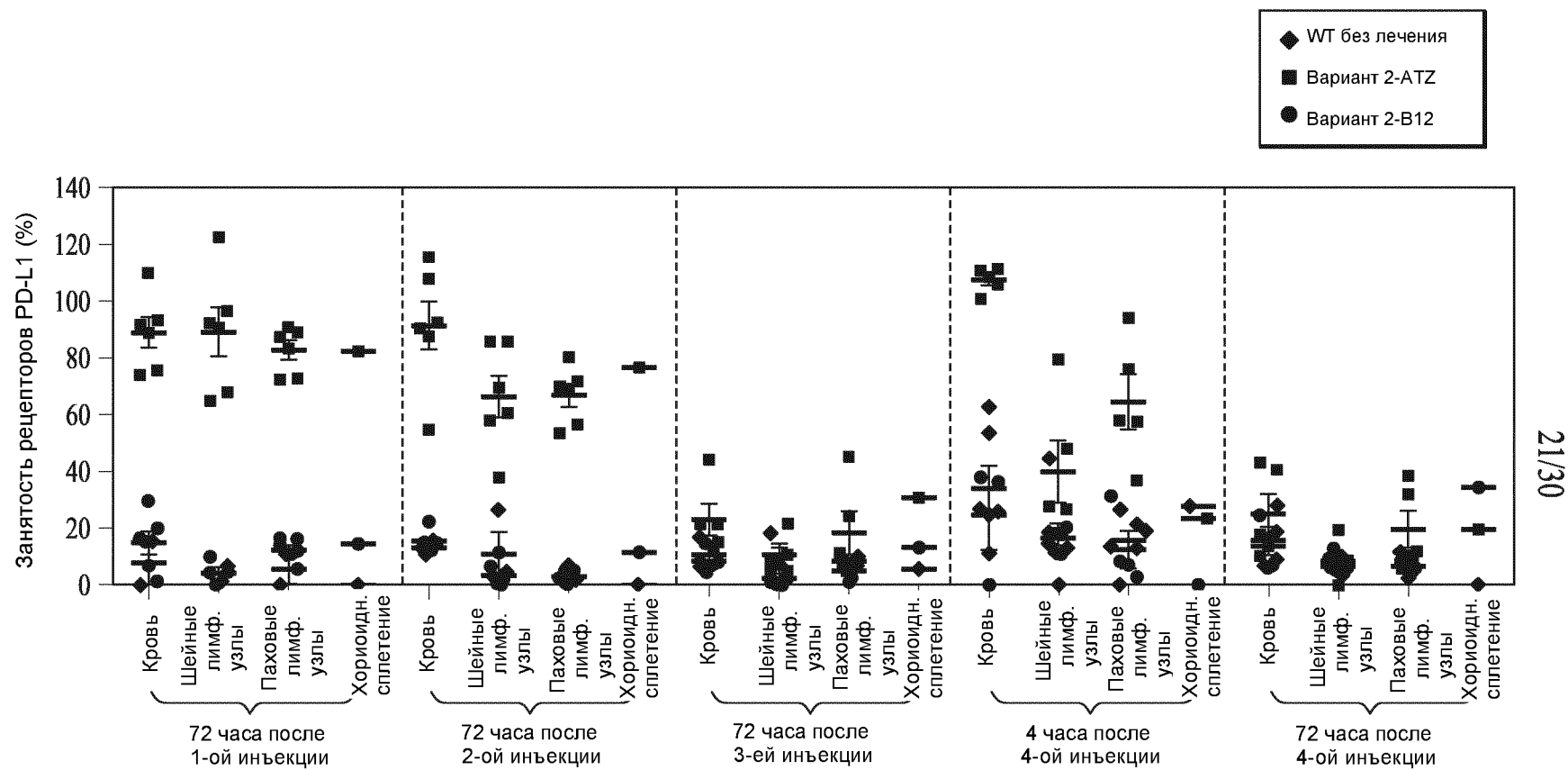
ФИГ. 26В



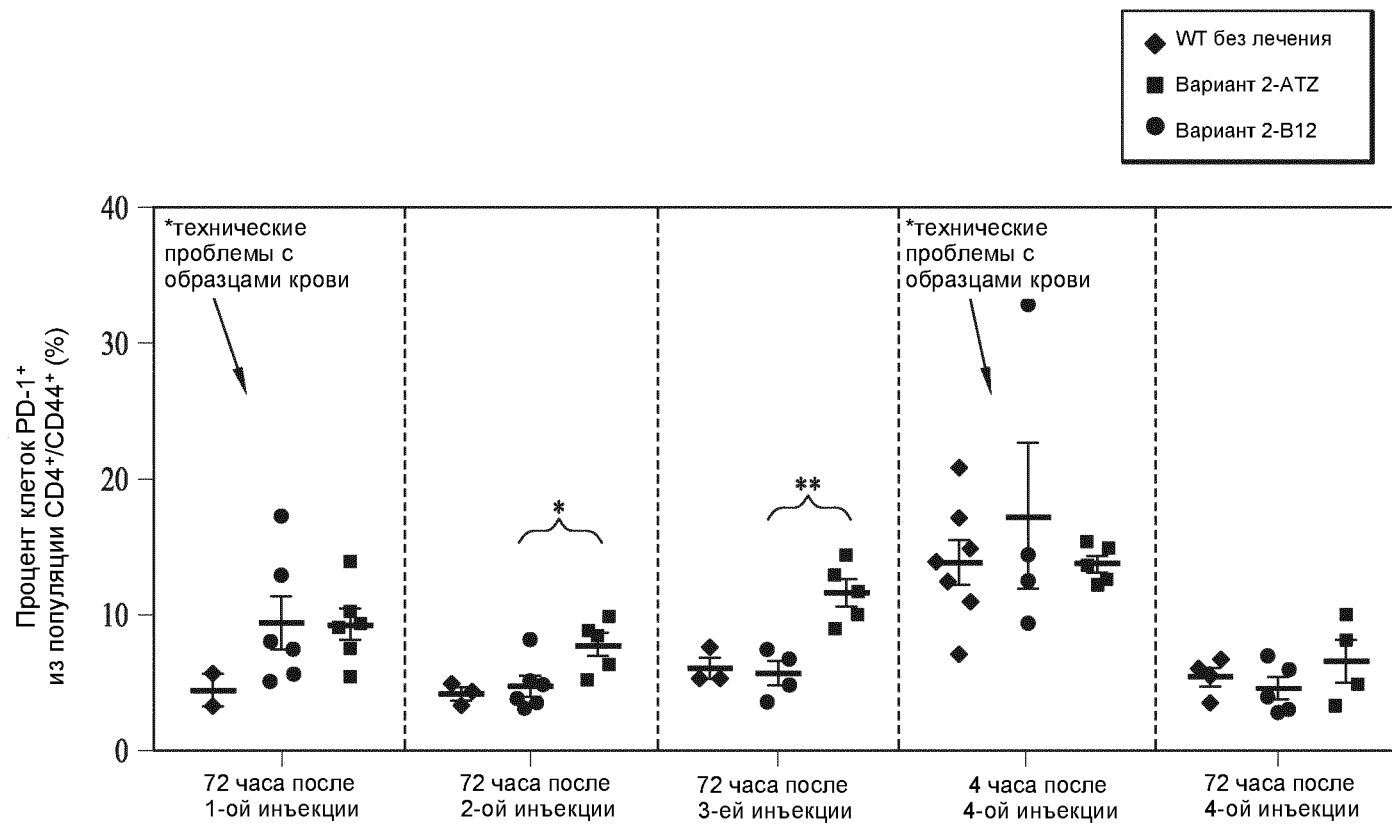
ФИГ. 26С



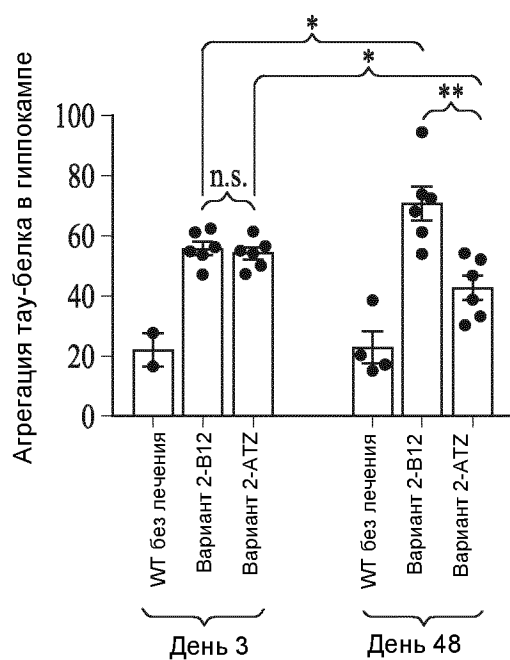
ФИГ. 27



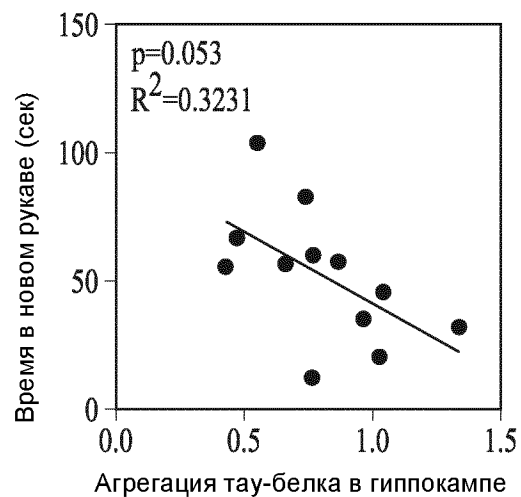
ФИГ. 29



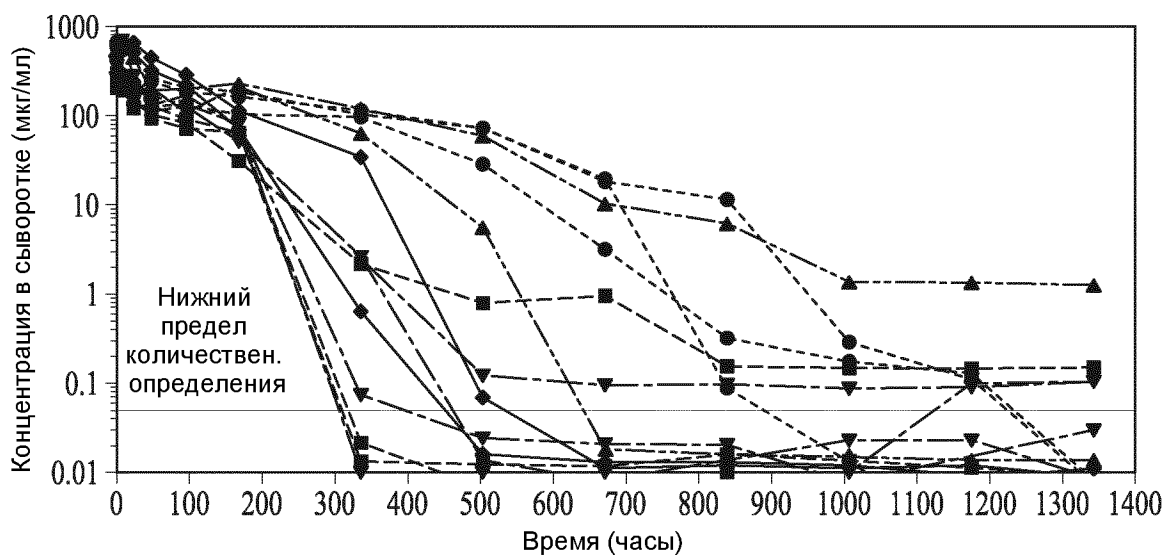
ФИГ. 30



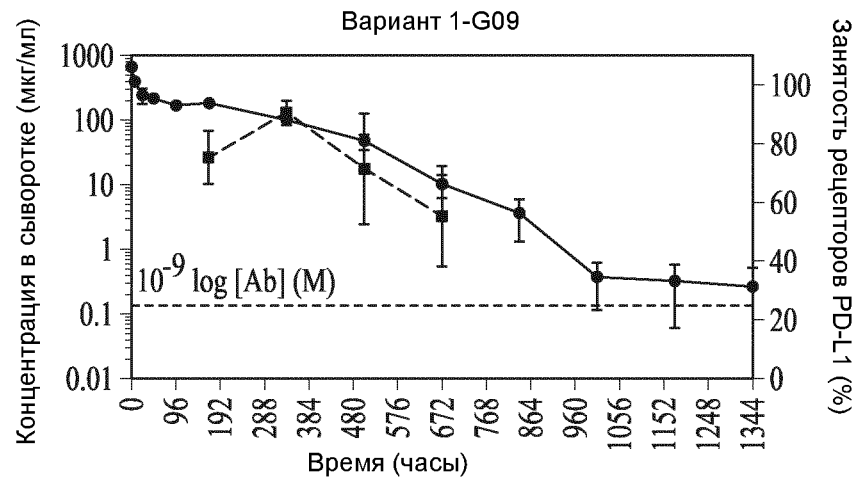
ФИГ. 31А



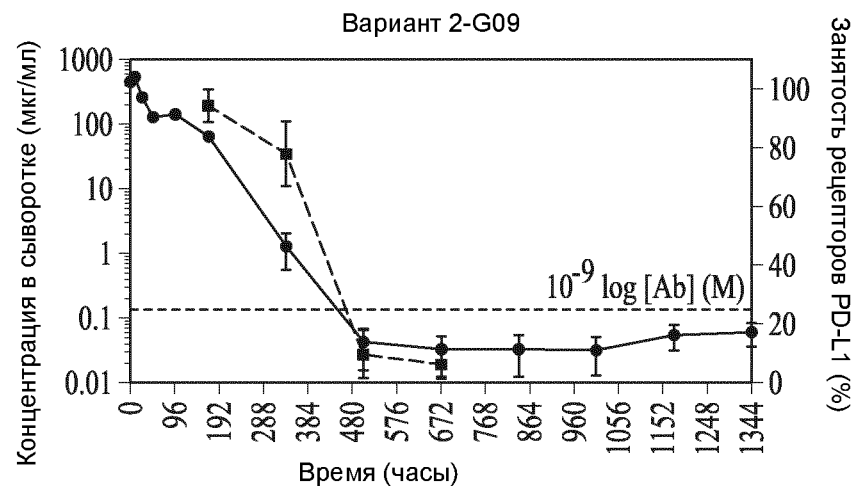
ФИГ. 31В



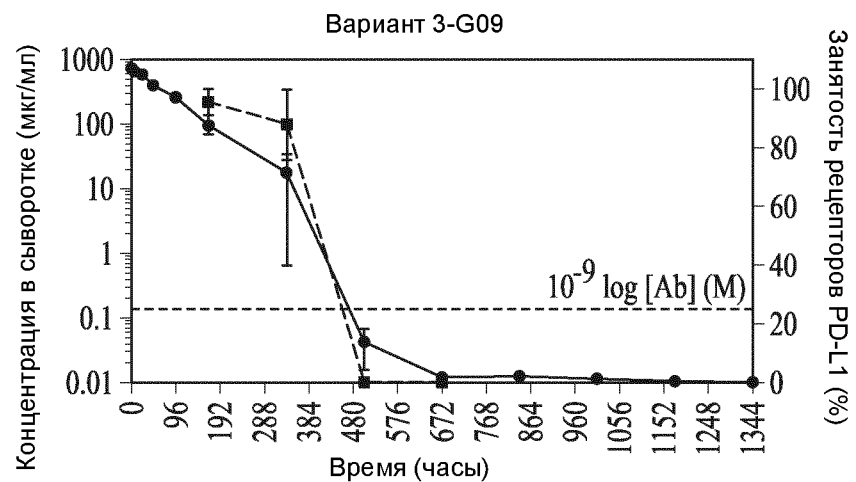
ФИГ. 32



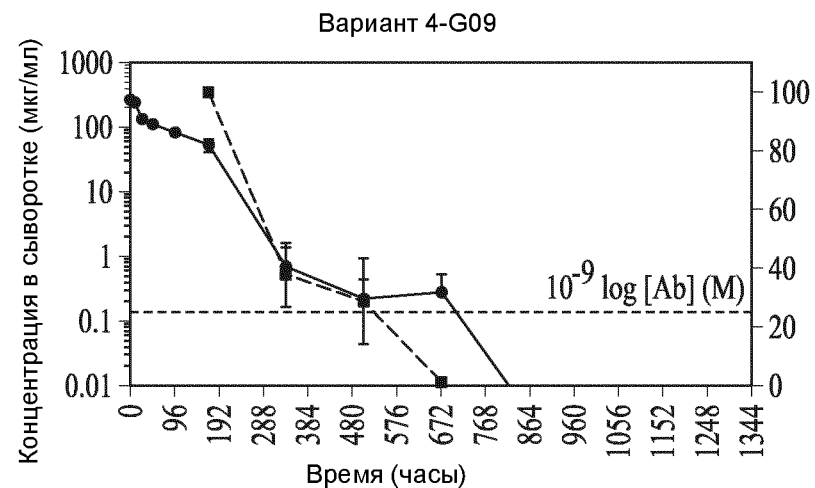
ФИГ. 33А



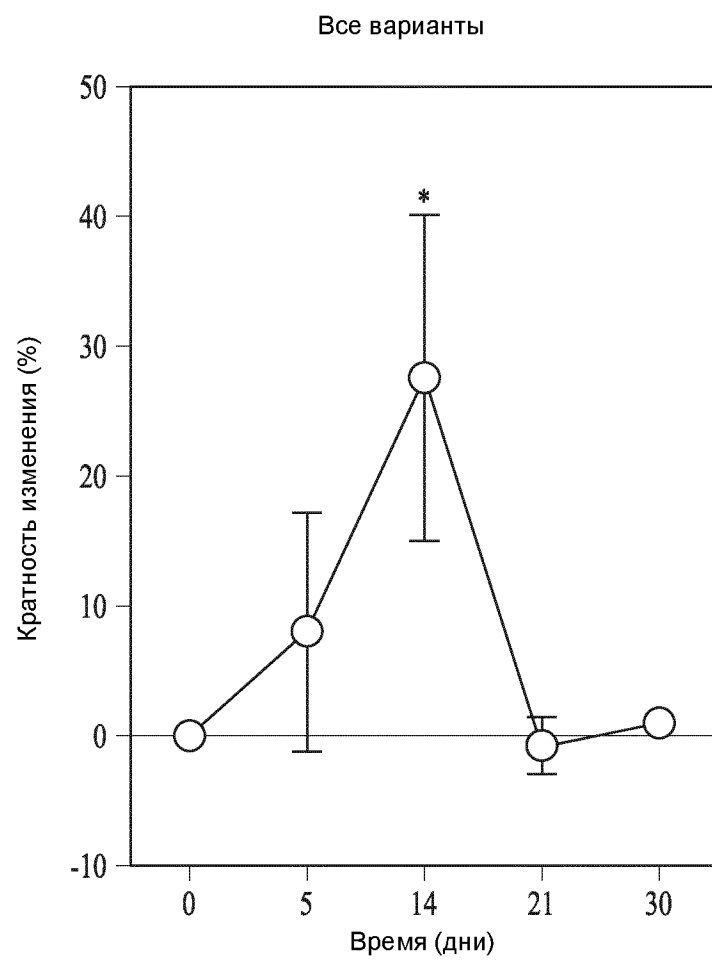
ФИГ. 33В



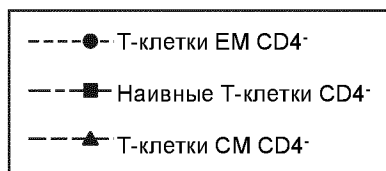
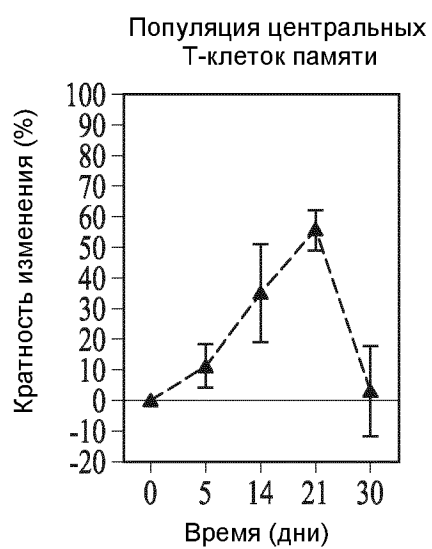
ФИГ. 33С



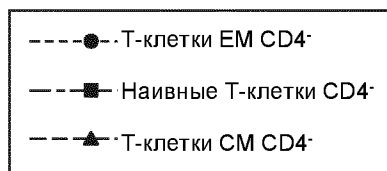
ФИГ. 33D



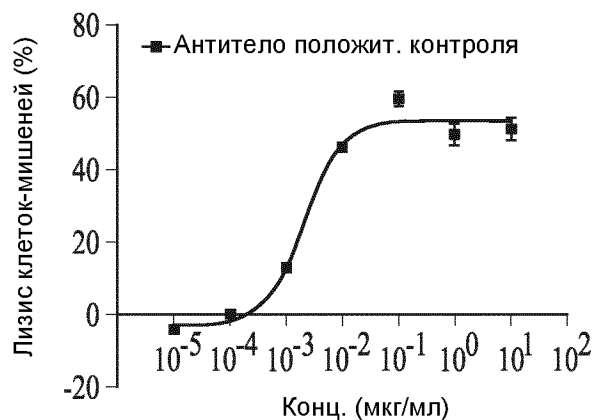
ФИГ. 34



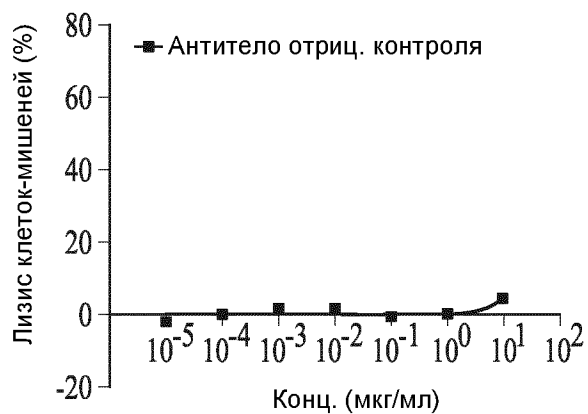
ФИГ. 35А



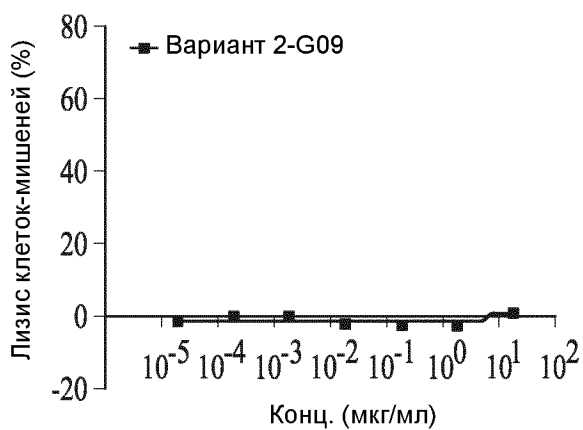
ФИГ. 35В



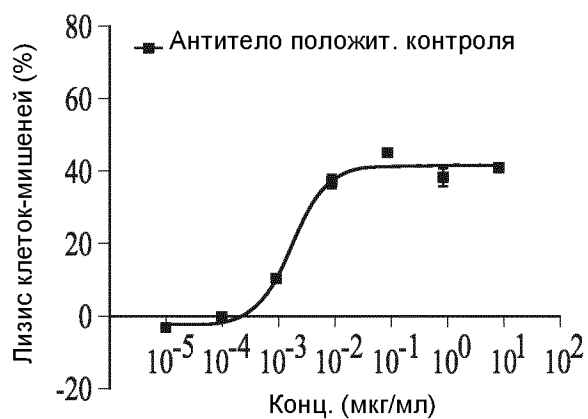
ФИГ. 36А



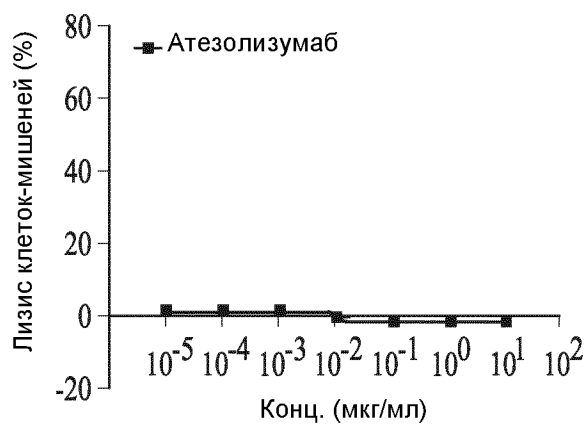
ФИГ. 36В



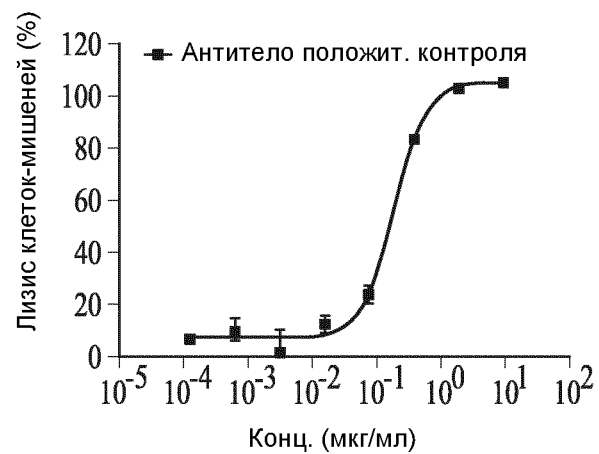
ФИГ. 36С



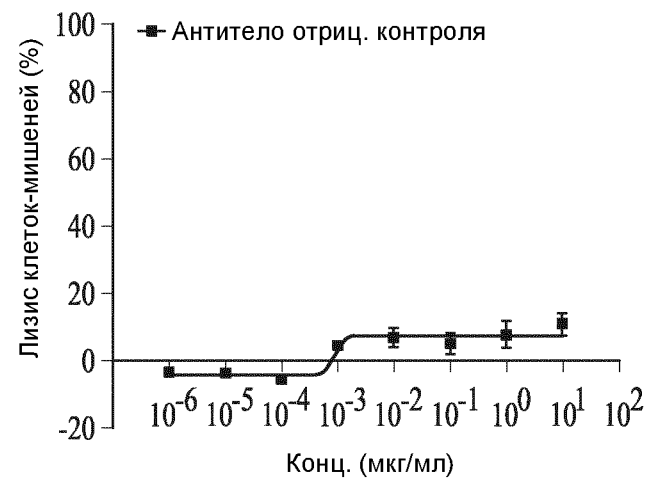
ФИГ. 36D



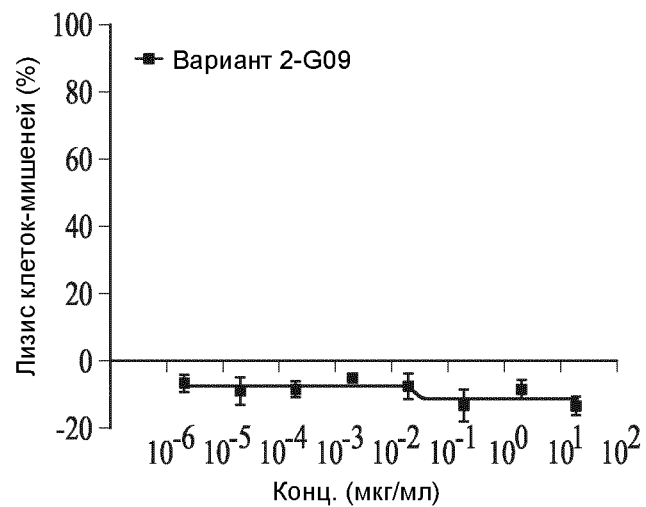
ФИГ. 36Е



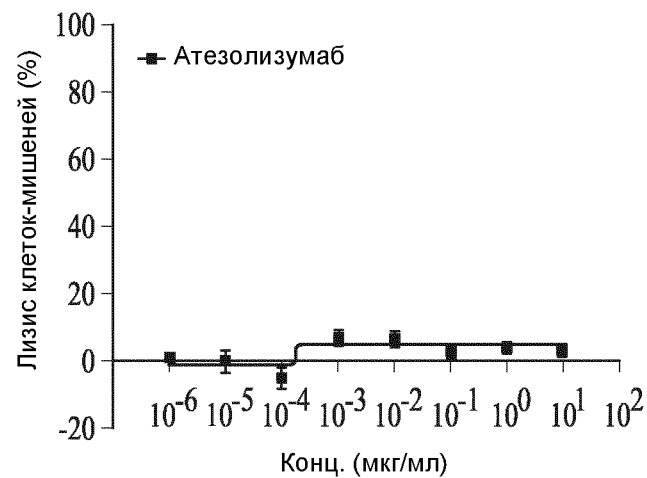
ФИГ. 37A



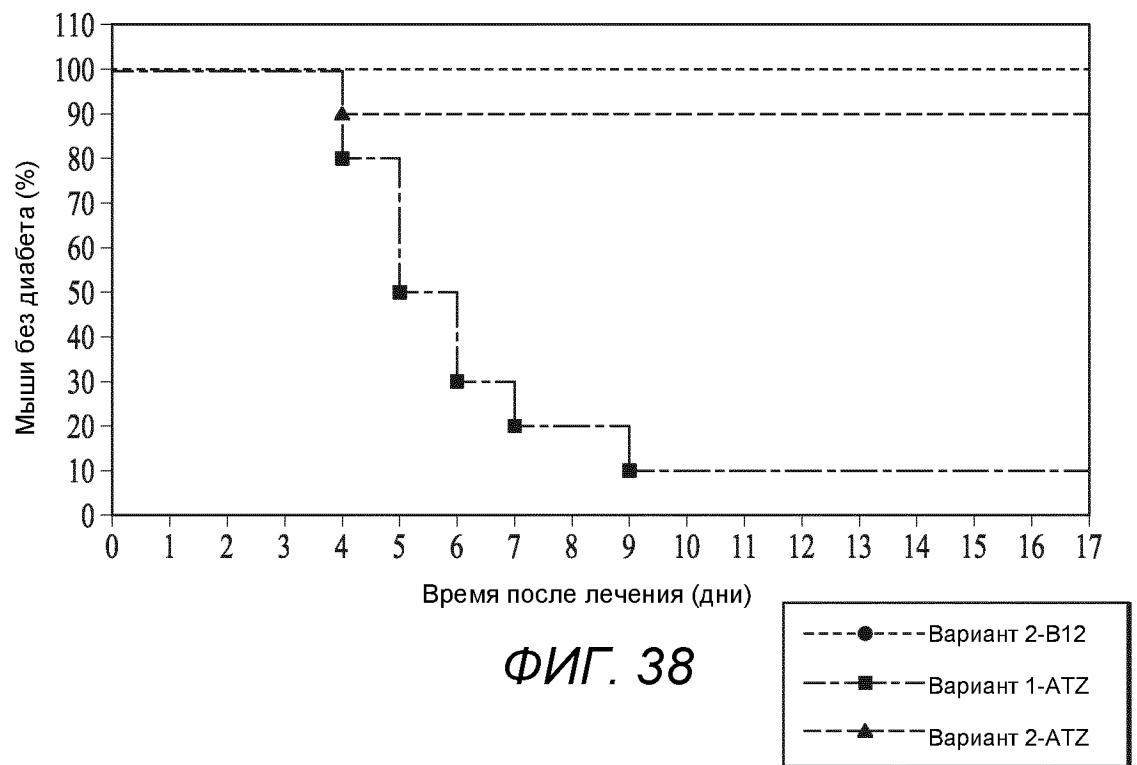
ФИГ. 37B

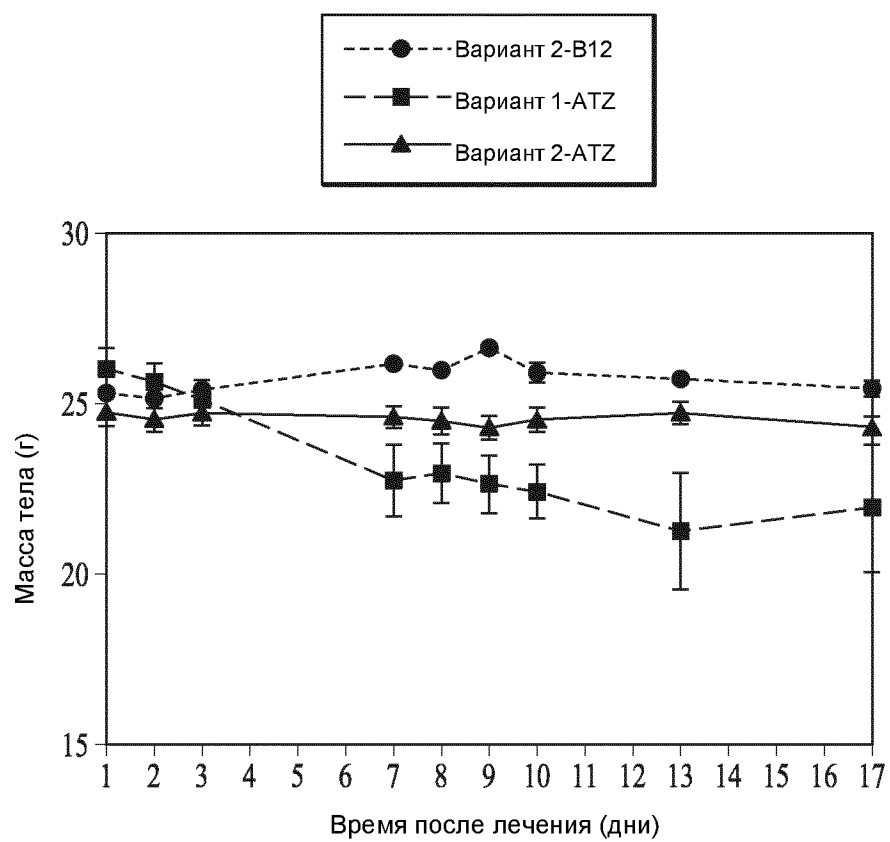


ФИГ. 37C



ФИГ. 37D





ФИГ. 39