(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290831 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2015.03.13

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

(54) МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛ ПРОТИВ LAG-3 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/953,536; 62/059,690; 62/094,889**
(32) **2014.03.14; 2014.10.03; 2014.12.19**
(33) **US**
(62) **201691765; 2015.03.13**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH); ИММУТЕП С.А.С. (FR)

(72) Изобретатель:
Триебель Фредерик, Бриньон Кристелль (FR), Блэттлер Вальтер А., Матараза Дженнифер Мари, Сабатос-Пейтон Кэтрин Энн, Чанг Хваи Вен, Фрэй Герхард Йоханн (US)

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

(57) Раскрыты молекулы антител, которые специфически связываются с LAG-3. Молекулы антитела против LAG-3 можно использовать для лечения, профилактики и/или диагностики злокачественных или инфекционных нарушений.

202290831 A1

202290831 A1

МОЛЕКУЛЫ АНТИТЕЛ ПРОТИВ LAG-3 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 61/953536, зарегистрированной 14 марта 2014 года, предварительной заявки США № 62/059690, зарегистрированной 3 октября 2014 года, и предварительной заявки США № 62/094889, зарегистрированной 19 декабря 2014 года, таким образом, содержания указанных выше заявок полностью включены посредством ссылки.

Список последовательностей

Настоящая заявка содержит список последовательностей, который был предоставлен в электронном виде в формате ASCII, и который, таким образом, полностью включен посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 10 марта 2015 года, называется C2160-7001WO_SL.txt и имеет размер 258890 байт.

Предшествующий уровень техники

Ген активации лимфоцитов 3 или LAG-3 (также известный как CD223) является представителем семейство супергенов иммуноглобулинов и экспрессируется активированными Т-клетками (Huard et al., (1994) Immunogenetics 39:213), NK-клетках (Triebel et al., (1990) J. Exp. Med., 171:1393-1405), регуляторных Т-клетках (Huang et al., (2004) Immunity, 21:503-513; Camisaschi et al., (2010) J. Immunol. 184:6545-6551; Gagliani et al., (2013) Nat. Med., 19:739-746) и плазмоцитоидных дендритных клетках (DC) (Workman et al., (2009) J. Immunol., 182:1885-1891). LAG-3 представляет собой мембранный белок, кодируемый геном, локализованным на хромосоме 12 и является с структурно и генетически близким к CD4.

Аналогично CD4, LAG-3 может взаимодействовать с молекулами MHC II класса на клеточной поверхности (Baixeras et al., (1992) J. Exp. Med., 176:327-337; Huard et al., (1996) Eur. J. Immunol., 26:1180-1186). Предполагали, что прямое связывание LAG-3 с MHC II класса играет роль в подавлении антигензависимой стимуляции Т-лимфоцитов $CD4^+$ (Huard et al., (1994) Eur. J. Immunol., 24:3216-3221), а также продемонстрировали, что блокада

LAG-3 восстанавливает лимфоциты $CD8^+$ на моделях опухолей или аутоантигена (Gross et al., (2007) J. Clin. Invest., 117:3383-3392) и моделях вирусов (Blackburn et al., (2009) Nat. Immunol., 10:29-37). Кроме того, внутрицитоплазматическая область LAG-3 может взаимодействовать с LAP (LAG-3-ассоциированный белок), который представляет собой молекулу-передатчик сигнала, вовлеченную в ингибирование пути активации CD3/TCR (Iouzalen et al., (2001) Eur. J. Immunol., 31:2885-2891). Кроме того, продемонстрировали, что регуляторные Т-клетки (T_{reg}) $CD4^+CD25^+$ экспрессируют LAG-3 при активации, что способствует супрессорной активности T_{reg}-клеток (Huang C. et al., (2004) Immunity, 21:503-513). LAG-3 также может отрицательно регулируют Т-клеточный гомеостаз посредством T_{reg}-клеток в зависимом и независимом от Т-клеток механизмах (Workman C.J. and Vignali D.A., (2005) J. Immunol., 174:688-695).

С учетом важной роли LAG-3 в подавлении иммунного ответа существует необходимость в разработке новых средств, которые модулируют его активность, активируя иммунную систему. Такие средства можно использовать, например, для иммунотерапии злокачественных опухолей и лечения других состояний, таких как хроническая инфекция.

Сущность изобретения

В настоящем описании раскрыты молекулы антител (например, молекулы гуманизированных антител), которые связываются с геном активации лимфоцитов 3 (LAG-3) с высокой аффинностью и специфичностью. В одном из вариантов осуществления молекулы антитела против LAG-3 содержат новую комбинацию каркасных областей (например, FW1, FW2, FW3 и/или FW4), например, новые комбинации каркасных областей тяжелой цепи и/или каркасных областей легкой цепи. Также раскрыты молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие молекулы антител, экспрессирующие векторы, клетки-хозяева и способы получения молекул антител. Также предоставлены иммуноконъюгаты, поли- или биспецифические молекулы антител и фармацевтические композиции, содержащие молекулы антител. Описываем в настоящем описании молекулы антител против LAG-3 можно использовать (отдельно или в

комбинации с другими средствами или способами терапии) для лечения, профилактики и/или диагностики злокачественных нарушений (например, солидные опухоли и опухоли мягких тканей), а также инфекционных заболеваний. Таким образом, в настоящем описании описаны композиции и способы детекции LAG-3, а также способы лечения различных нарушений, включая злокачественную опухоль и/или инфекционные заболевания, с использованием молекул антител против LAG-3.

Таким образом, в одном из аспектов изобретение относится к молекуле антител (например, выделенной или рекомбинантной молекуле антител), обладающей одним или более следующими ниже свойствами:

(i) связывается с LAG-3, например, LAG-3 человека, с высокой аффинностью, например, с константой аффинности по меньшей мере приблизительно 10^7 M^{-1}, как правило, приблизительно 10^8 M^{-1}, и более конкретно приблизительно от 10^9 M^{-1} до 10^{10} M^{-1} или сильнее;

(ii) связывается с LAG-3, например, трансфектантом LAG-3-CHO, с K_D менее: 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, например, от 1 до 3 нМ (например, приблизительно 1,92 нМ или приблизительно 2,3 нМ);

(iii) по существу не связывается с CD4;

(iv) ингибирует связывание LAG-3 с молекулой главного комплекса гистосовместимости (MHC) II класса, например, обладает IC_{50} приблизительно от 1 до 20 нМ, от 5 до 15 нМ, например, 5,5 нМ;

(v) связывается с доменом D1 LAG-3 (например, LAG-3 человека), например, связывается с доменом D1, но не связывается с дополнительной петлевой областью домена D1;

(vi) модулирует (например, стимулирует, усиливает или восстанавливает) иммунный ответ, например, антиген-специфический Т-клеточный ответ или противоопухолевый ответ;

(vii) специфически связывается с эпитопом на LAG-3, например, с тем же или аналогичным эпитопом как эпитоп, распознаваемый моноклональным антителом мыши BAP050 или химерным антителом BAP050-chi;

(viii) связывается с эпитоп на LAG-3, отличным от эпитопа, распознаваемого антителом BMS-986016;

(ix) обладает такой же или аналогичной аффинностью связывания или специфичностью, или тем и другим, как любое из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J.

(x) обладает такой же или аналогичной аффинностью связывания или специфичностью, или тем и другим, как молекула антитела (например, вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи), описанная в таблице 1;

(xi) обладает такой же или аналогичной аффинностью связывания или специфичность, или тем и другим, как молекула антитела (например, вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи) с аминокислотной последовательностью, представленной в таблице 1;

(xii) обладает такой же или аналогичной аффинностью связывания или специфичность, или тем и другим, как молекула антитела (например, вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи), кодируемая нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1;

(xiii) ингибирует, например, конкурентно ингибирует, связывание второй молекулы антитела с LAG-3, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описываемую в настоящем описании, например, молекулу антитела, выбранную, например, из любой из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-

hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J;

(xiv) связывается с тем же или перекрывающимися эпитопом со второй молекулой антитела против LAG-3, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описываемую в настоящем описании, например, молекулу антитела, выбранную, например, из любой из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J;

(xv) конкурирует за ингибирование и/или связывается с тем же эпитопом что и вторая молекула антитела против LAG-3, например, как измеряют способом Biacore, способом FACS, или тем и другим, где вторая молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описываемую в настоящем описании, например, молекулу антитела, выбранную, например, из любой из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-

hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J;

(xvi) обладает одним или более биологическими свойствами молекулы антитела, описываемой в настоящем описании, например, молекулы антитела, выбранной, например, из любой из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J;

(xvii) обладает одним или более фармакокинетическими свойствами молекулы антитела, описываемой в настоящем описании, например, молекулы антитела, выбранной, например, из любой из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, или BAP050-hum20-

Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или

(xviii) ингибирует один или более видов активности LAG-3, например, приводит к одному или более из: повышения антигензависимой стимуляции Т-лимфоцитов $CD4^+$; повышения пролиферации Т-клеток; повышения экспрессии антигена активации, например, CD25; повышения экспрессии цитокина, например, интерферона-гамма (IFN-γ), интерлейкина 2 (IL-2) или интерлейкина 4 (IL-4); повышения экспрессии хемокина, например, CCL3, CCL4 или CCL5; снижения супрессорной активности T_{reg}-клеток; увеличения гомеостаза Т-клеток; повышения проникающих в опухоль лимфоцитов или снижения вероятности скольжания от иммуннологического надзора злокачественных клеток.

Как используют в настоящем описании, "huBAP050(Ser)" относится к молекуле гуманизированного антитела BAP050, например, любой из молекулы гуманизированного антитела BAP050, описываемой в настоящем описании, например, как описано в таблице 1, которая содержит замену Cys на Ser в положении 84 каркасной области 3 тяжелой цепи (VHFW3). В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела huBAP050(Ser) выбирают из BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 связывается с LAG-3 с высокой аффинностью, например, с равновесной константой диссоциации (K_D), которая является приблизительно такой же или по меньшей мере приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% выше или ниже чем K_D молекулы антитела против LAG-3 мыши или химерной молекулы антитела против LAG-3, например, молекулы антитела против LAG-3 мыши или химерной молекулы антитела против LAG-3, описываемой в настоящем описании. В одном из вариантов

осуществления молекула антитела против LAG-3 связывается с LAG-3, например, трансфектантом LAG-3-CHO, с K_D менее чем: 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, например, от 1 до 3 нМ (например, приблизительно 1,92 нМ или приблизительно 2,3 нМ).

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии молекулы антитела против LAG-3 является приблизительно таким же, выше или ниже, например, по меньшей мере приблизительно в 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз выше или ниже чем уровень экспрессии молекулы антитела мыши или химерной молекулы антитела, например, молекулы антитела мыши против LAG-3 или химерной молекулы антитела против LAG-3, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела экспрессируют в клетках CHO.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 снижает один или более видов связанной с LAG-3 активности с IC_{50} (концентрацией при 50% ингибировании), которая является приблизительно такой же, выше или ниже, например, по меньшей мере приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% выше или ниже, чем IC_{50} молекулы антитела против LAG-3 мыши или химерной молекулы антитела против LAG-3, например, молекулы антитела против LAG-3 мыши или химерной молекулы антитела против LAG-3, описываемой в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления связанная с LAG-3 активность представляет собой связывание молекулы MHC II класса с LAG-3. В некоторых вариантах осуществления связанная с LAG-3 активность представляет собой связывание L-SECtin с LAG-3. В одном из вариантов осуществления IC_{50} антитела против LAG-3 составляет приблизительно от 1 до 20 нМ, от 5 до 15 нМ, от 5,5 нМ (например, детектируемая по ингибированию связывания MHC II класса или L-SECtin).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 обладает приблизительно такой же или улучшенной стабильностью, например, является по меньшей мере приблизительно в 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз более стабильной *in vivo* или *in vitro*, чем молекула антитела против LAG-3 мыши или химерная молекула антитела против LAG-3, например, молекула

антитела против LAG-3 мыши или химерная молекула антитела против LAG-3, описываемая в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 представляет собой гуманизированную молекулу антител и характеризуется степенью риска на основании анализа Т-клеточного эпитопа от 800 до 1200, от 850 до 1150, от 900 до 1100, от 950 до 1050 или степенью риска, как описано в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну антигенсвязывающую область, например, вариабельную область или ее антигенсвязывающий фрагмент из антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре вариабельные области из антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-

hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей. В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит замену (например, замену Cys на Ser в положении 84) в каркасной области 3 тяжелой цепи (VHFW3) (например, как представлено в таблицах 1 и 2).

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну или две вариабельные области тяжелой цепи из антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1 или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну или две вариабельные области легкой цепи из антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи для IgG4, например, IgG4 человека. В одном из вариантов осуществления IgG4 человека содержит замену в положении 228 в соответствии с нумерацией EU (например, замена Ser на Pro). В еще одном другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи для IgG1, например, IgG1 человека. В одном из вариантов осуществления IgG1 человека содержит замену в положении 297 в соответствии с нумерацией EU (например, замену Asn на Ala). В одном из вариантов осуществления IgG1 человека содержит замену в положении 265 в соответствии с нумерацией EU, замену в положении 329 в соответствии с нумерацией EU или обе (например, замену Asp на Al в положении 265 в соответствии с нумерацией EU и/или замену Pro на Al в положении 329 в соответствии с нумерацией EU). В одном из вариантов осуществления IgG1 человека содержит замену в

положении 234 в соответствии с нумерацией EU, замену в положении 235 в соответствии с нумерацией EU или обе (например, замену Leu на Al в положении 234 в соответствии с нумерацией EU и/или замену Leu на Al в положении 235 в соответствии с нумерацией EU). В одном из вариантов осуществления константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в таблице 3, или последовательность по существу ей идентичную (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичную).

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

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи для IgG4, например, IgG4 человека, и константную область легкой каппа-цепи, например, константную область легкой каппа-цепи человека, например, константную область тяжелой и легкой цепей, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в таблице 3, или последовательность по существу ей идентичную (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичную). В одном из вариантов осуществления константная область представляет собой мутантный IgG4, например, мутантный IgG4 человека (например, содержит мутацию в положении 228 в соответствии с нумерацией EU (например, мутацию S228P). В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи для IgG1, например, IgG1 человека и константную область легкой каппа-цепи, например, константную область легкой каппа-цепи человека, например, константную область тяжелой и легкой цепей, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в таблице 3, или последовательность по существу ей идентичную (например, по

меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичную). В одном из вариантов осуществления IgG1 человека содержит замену в положении 297 в соответствии с нумерацией EU (например, замену Asn на Ala). В одном из вариантов осуществления IgG1 человека содержит замену в положении 265 в соответствии с нумерацией EU, замена в положении 329 в соответствии с нумерацией EU или обе (например, замену Asp на Al в положении 265 в соответствии с нумерацией EU и/или замену Pro на Al в положении 329 в соответствии с нумерацией EU). В одном из вариантов осуществления IgG1 человека содержит замену в положении 234 в соответствии с нумерацией EU, замену в положении 235 в соответствии с нумерацией EU или обе (например, замену Leu на Al в положении 234 в соответствии с нумерацией EU и/или замену Leu на Al в положении 235 в соответствии с нумерацией EU).

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит вариабельный домен и константную область тяжелой цепи, вариабельный домен и константную область легкой цепи или и то и другое, содержащие аминокислотную последовательность BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемую нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичную (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей. Молекула антитела против LAG-3 необязательно содержит лидерную

последовательность из тяжелой цепи, легкой цепи или из обеих, как продемонстрировано в таблице 4, или последовательность по существу ей идентичную.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три определяющие комплементарность области (CDR) из вариабельной области тяжелой цепи антитела, описываемой в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которая содержит по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR, продемонстрированных в таблице 1.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 включает по меньшей мере одну, две или три CDR (или в совокупности все CDR) из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1, или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1. В одном из вариантов осуществления одна или более CDR (или в совокупности все CDR) содержат одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например,

замены аминокислот или делеции относительно аминокислотной последовательности, представленной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три определяющие комплементарность области (CDR) из вариабельной области легкой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которая содержит по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR, переставленных в таблице 1.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR (или в совокупности все CDR) из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1. В одном из вариантов осуществления одна или более CDR (или в совокупности все CDR) содержат одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например,

замен аминокислот или делеций относительно аминокислоты, представленной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, два, три, четыре, пять или шесть CDR (или в совокупности все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислоту, представленную в таблице 1 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1. В одном из вариантов осуществления одна или более CDR (или в совокупности все CDR) содержат одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, замены аминокислот или делеции, относительно аминокислоты, представленной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которая содержит по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух, трех, четырех, пяти или шести CDR, представленных в таблице 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR (или в совокупности все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1. В одном из вариантов осуществления одна или более CDR (или в совокупности все CDR) содержат одно, два, три, четыре, пять, шесть или более изменений, например, замен или делеций аминокислоты относительно аминокислотной последовательности, представленной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 1.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит все шесть CDR из антитела, описываемого в

настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1 или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или близкородственные CDR, например, CDR, которые являются идентичными или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух, трех, четырех, пяти или шести CDR, представленных в таблице 1. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 может содержать любую CDR, описываемую в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR по Kabat (например, по меньшей мере одну, две или три CDR в соответствии с определением по Kabat, как указано в таблице 1) из вариабельной области тяжелой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser,

BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR по Kabat, представленных в таблице 1.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR по Kabat (например, по меньшей мере одну, две или три CDR в соответствии с определением по Kabat, как указано в таблице 1) из вариабельной области легкой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1 или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но

не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR по Kabat, представленных в таблице 1.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR по Kabat (например, по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR в соответствии с определением по Kabat, как указано в таблице 1) из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно по меньшей мере одной, двух, трех, четырех, пяти или шести CDR по Kabat et al., представленных в таблице 1. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 может содержать любую CDR, описываемую в настоящем описании.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит все шесть CDR по Kabat (например, все шесть CDR в

соответствии с определением по Kabat, как указано в таблице 1) из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно всех шести CDR по Kabat et al., представленных в таблице 1. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 может содержать любую CDR, описываемую в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере один, две или три гипервариабельные петли (например, по меньшей мере одну, две или три гипервариабельные петли в соответствии с определением по Chothia, как указано в таблице 1) из вариабельной области тяжелой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-

hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J по Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три гипервариабельные петли в соответствии с определением по Chothia, как указано в таблице 1) или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1 или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех гипервариабельных петель по Chothia, представленных в таблице 1.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три гипервариабельные петли по Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три CDR в соответствии с определением по Chothia, как указано в таблице 1) из вариабельной области легкой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-

Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1 или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех гипервариабельных петлей по Chothia, представленных в таблице 1.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных петель (например, по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных петель в соответствии с определением по Chothia, как указано в таблице 1) из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или по меньшей мере аминокислоты из таких гипервариабельных петель, которые контактируют с LAG-3. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных петель по Chothia из таблицы 1.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит все шесть гипервариабельных петель (например, все шесть гипервариабельных петель в соответствии с определением по Chothia, как указано в таблице 1) антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или близкородственные гипервариабельные петли, например, гипервариабельные петли, которые являются идентичными или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно всех шести гипервариабельных петель, представленных в таблице 1. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 может содержать любую гипервариабельную петлю, описываемую в настоящем описании.

В еще одном другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три гипервариабельные петли, которые имеют такие же канонические структуры как соответствующая гипервариабельная петля антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20,

huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, например, такие же канонические структуры как по меньшей мере петля 1 и/или петля 2 вариабельных доменов тяжелых и/или легких цепей антитела, описываемого в настоящем описании. Для описаний канонических структур гипервариабельных петель см., например, Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol., 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol., 227:776-798. Эти структуры можно определять непосредственно из таблиц, описанных в этих ссылках.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит комбинацию CDR или гипервариабельных петель, определяемых по Kabat et al. и Chothia et al.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельные петли из вариабельной области тяжелой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, в соответствии с определением по the Kabat и Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельные петли в соответствии с определением по Kabat и Chothia, как указано в

таблице 1), или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1 или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей, или которые содержат по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен) относительно одной, двух или трех CDR или гипервариабельных петель по Kabat и/или Chothia, представленных в таблице 1.

Например, молекула антитела против LAG-3 может содержать CDR1 VH по Kabat et al. или гипервариабельную петлю 1 VH по Chothia et al., или их сочетание, например, как продемонстрировано в таблице 1. В одном из вариантов осуществления комбинация CDR по Kabat и Chothia CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 286) или аминокислотную последовательность по существу ей идентичную (например, содержащую по меньшей мере одно изменение аминокислоты, но не более двух, трех или четырех изменений (например, замен, делеций или вставок, например, консервативных замен)). Молекула антитела против LAG-3 может дополнительно содержать, например, CDR 2-3 VH по Kabat et al. и CDR 1-3 VL по Kabat et al., например, как продемонстрировано в таблице 1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления каркасные области определяют на основании комбинации CDR, определяемой по Kabat et al., и гипервариабельных петель, определяемых по Chothia et al., например, молекула антитела против LAG-3 может содержать FR1 VH, определяемую на основании гипервариабельной петли 1 VH по Chothia et al., и FR2 VH, определяемой на основании CDR 1-2 VH по Kabat et al., например, как продемонстрировано в таблице 1. Молекула антитела против LAG-3 может дополнительно содержать, например, FR 3-4 VH, определяемые на основании CDR 2-3 VH по Kabat et al., и FR 1-4 VL, определяемые на основании CDR 1-3 VL по Kabat et al.

Молекула антитела против LAG-3 может содержать любую комбинацию CDR или гипервариабельных петель в соответствии с

определением по Kabat и Chothia. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, в соответствии с определением по the Kabat и Chothia (например, по меньшей мере одну, две или три CDR в соответствии с определением по the Kabat и Chothia, как указано в таблице 1).

В одном из вариантов осуществления, например, варианте осуществления, содержащем вариабельную область, CDR (например, CDR или CDR по Kabat) или другую последовательность, указанную в настоящем описании, например, в таблице 1, молекула антитела представляет собой моноспецифическую молекулу антитела, биспецифическую молекулу антитела или представляет собой молекулу антитела, которая содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела, например, полуантитела или антигенсвязывающий фрагмент полуантитела. В определенных вариантах осуществления молекула антитела представляет собой биспецифическую молекулу антитела, обладающую первой специфичностью связывания с LAG-3 и второй специфичностью связывания с PD-1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2.

В одном из вариантов осуществления антитело против LAG-3 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID

NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 286; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 11, и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 12.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбранную из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 286; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 13, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 14 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 15.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 1. В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 4. В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность VHCDR1 SEQ ID NO: 286.

В одном из вариантов осуществления вариабельную каркасную область легкой или тяжелой цепи (например, область, содержащая по меньшей мере FR1, FR2, FR3 и необязательно FR4) молекулы антитела против LAG-3 можно выбирать из: (a) вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи, содержащей по меньшей мере 80%, 85%, 87% 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98% или предпочтительно 100% аминокислотных остатков из вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи человека, например, остатка вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи из зрелого антитела человека, последовательности зародышевой линии человека или консенсусной последовательности человека; (b)

вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи, содержащей от 20% до 80%, от 40% до 60%, от 60% до 90% или от 70% до 95% аминокислотных остатков из вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи человека, например, остатка вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи из зрелого антитела человека, последовательности зародышевой линии человека или консенсусной последовательности человека; (c) не принадлежащую человеку каркасную область (например, каркасную область грызуна) или (d) не принадлежащую человеку каркасную область, которую модифицировали, например, для удаления антигенных или цитотоксических детерминант, например, деиммунизированную или частично гуманизированную. В одном из вариантов осуществления вариабельная каркасная область легкой или тяжелой цепи (в частности FR1, FR2 и/или FR3) содержит последовательность вариабельной каркасной области легкой или тяжелой цепи по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичную или идентичную каркасным областям сегмента VL или VH гена зародышевой линии человека.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, десять, пятнадцать, двадцать или более изменений, например, замен или делеций аминокислот, из аминокислотной последовательности BAP050-chi-HC, например, аминокислотной последовательности области FR во всей вариабельной области, например, продемонстрированной на фигурах 9A-9B или SEQ ID NO: 20 или 22. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий один или более из: E в положении 1, V в положении 2, A в положении 9, V в положении 11, A в положении 16, S в положении 17, L в положении 18, R в положении 19, V в положении 20, V или G в положении 24, I в положении 37, A или S в положении 40, R или T в положении 41, S в положении 42, Q или R в положении 43, R в положении 44, E в положении 46, I или L в положении 48, V в положении 68, V или T в положении 69, I в положении 70, A в положении 72, D в положении 73, K в положении

74, V или I в положении 76, Y в положении 80, W в положении 83, C или S в положении 84, S или T в положении 85, A в положении 88, E или S в положении 89, V или M в положении 93 или Y в положении 95 аминокислотной последовательности BAP050-chi-HC, например, аминокислотной последовательности FR во всей вариабельной области, например, продемонстрированной на фигурах 9A-9B или SEQ ID NO: 20 или 22. В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит замену (например, замену Cys на Ser в положении 84) в каркасной области 3 тяжелой цепи (VHFW3) (например, как продемонстрировано в таблице 2).

Альтернативно или в комбинации с заменами тяжелой цепи BAP050-chi-HC, описываемого в настоящем описании, молекула антитела против LAG-3 содержит вариабельный домен легкой цепи, содержащий по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, десять, пятнадцать, двадцать или более аминокислотных замен, например, замен или делеций аминокислот из аминокислотной последовательности BAP050-chi-LC, например, аминокислотной последовательности, продемонстрированной на фигурах 10A-10B или SEQ ID NO: 24 или 26. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий один или более из: E или A в положении 1, V в положении 3, L в положении 4, S в положении 7, P в положении 8, A или L или D в положении 9, T или F в положении 10, Q в положении 11, P в положении 12, V или L в положении 13, T в положении 14, V или P в положении 15, K в положении 16, Q или E в положении 17, T или P или K в положении 18, A в положении 19, S в положении 20, L в положении 21, T в положении 22, L в положении 37, G в положении 41, K или Q в положении 42, A или S в положении 43, P в положении 44, R или Q в положении 45, L в положении 46, I в положении 58, P или D в положении 60, Y в положении 67, E в положении 70, F в положении 71, T в положении 72, F в положении 73, N в положении 76, S или R в положении 77, I в положении 78, Q в положении 79, A или S или P в положении 80, D в положении 81, A или F в положении 83, Y или V в положении 85 или F в положении 87 аминокислотной последовательности BAP050-chi-LC, например, аминокислотной

последовательности, продемонстрированной на фигурах 10A-10B или SEQ ID NO: 24 или 26.

В других вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит одну, две, три или четыре каркасные области тяжелой цепи (например, аминокислотную VHFW последовательность или нуклеотидную последовательность, представленную в таблице 2 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2) или последовательность по существу им идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более им идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен). В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит замену (например, замену Cys на Ser в положении 84) в каркасной области 3 тяжелой цепи (VHFW3) (например, как продемонстрировано в таблице 2).

В других вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит одну, две, три или четыре каркасные области легкой цепи (например, аминокислотную последовательность VLFW, представленную в таблице 2 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2) или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В других вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит одну, две, три или четыре каркасные области тяжелой цепи (например, аминокислотную последовательность VHFW, представленную в таблице 2 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2) или последовательность по существу им идентичную и одну, две, три или четыре каркасные области легкой цепи (например, аминокислотную последовательность VLFW, представленную в таблице 2 или кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2) или последовательность по существу им идентичную.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 1 тяжелой цепи (VHFW1) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Clone-F или BAP050-Clone-G (например, SEQ ID NO: 187). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 (VHFW1) BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13 или BAP050-hum20, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 190). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 тяжелой цепи (VHFW1) BAP050-hum16 (например, SEQ ID NO: 194). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 тяжелой цепи (VHFW1) BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 196). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 тяжелой цепи (VHFW1), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 2 тяжелой цепи (VHFW2) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO:

198). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 тяжелой цепи (VHFW2) of BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum20, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum20-Ser или BAP050-Clone-I (например, SEQ ID NO: 202). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 тяжелой цепи (VHFW2) BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum14-Ser или BAP050-hum15-Ser (например, SEQ ID NO: 206). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 тяжелой цепи (VHFW2) BAP050-hum16 (например, SEQ ID NO: 208). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 тяжелой цепи (VHFW2), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 3 тяжелой цепи (VHFW3) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum18, BAP050-hum19 или BAP050-hum20 (например, SEQ ID NO: 210). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 тяжелой цепи (VHFW3) BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 212). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 тяжелой цепи (VHFW3) BAP050-hum16 (например, SEQ ID NO: 217). В некоторых вариантах осуществления молекула

антитела содержит каркасную область 3 тяжелой цепи (VHFW3) BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 219). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 3 тяжелой цепи (VHFW3), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 4 тяжелой цепи (VHFW4) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19 или BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 221). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 4 тяжелой цепи (VHFW4), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum04, BAP050-hum07, BAP050-hum09, BAP050-hum11, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-

Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 226). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1) BAP050-hum03, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum10-Ser или BAP050-hum14-Ser (например, SEQ ID NO: 230). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1) BAP050-hum05 или BAP050-hum05-Ser (например, SEQ ID NO: 232). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1) BAP050-hum06, BAP050-hum20, BAP050-hum06-Ser или BAP050-hum20-Ser (например, SEQ ID NO: 234). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1) BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum19, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum15-Ser или BAP050-hum19-Ser (например, SEQ ID NO: 236). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1) BAP050-hum18 или BAP050-hum18-Ser (например, SEQ ID NO: 238). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 1 легкой цепи (VLFW1), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 2 легкой цепи (VLFW2) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum05, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum17, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum17-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 240). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 легкой цепи (VLFW2) BAP050-hum03, BAP050-hum06, BAP050-hum08, BAP050-hum10, BAP050-hum12, BAP050-hum14, BAP050-

hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser (например, SEQ ID NO: 244). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 легкой цепи (VLFW2) BAP050-hum04 или BAP050-hum04-Ser (например, SEQ ID NO: 246). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 легкой цепи (VLFW2) BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum07-Ser или BAP050-hum11-Ser (например, SEQ ID NO: 248). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 2 легкой цепи (VLFW2), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum01, BAP050-hum03, BAP050-hum05, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum19, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-Clone-F (например, SEQ ID NO: 252). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum02, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 255). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum04 или BAP050-hum04-Ser (например, SEQ ID NO: 259). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum11-Ser или BAP050-Clone-I (например, SEQ ID NO: 261). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит

каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum18, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum15-Ser или BAP050-hum18-Ser (например, SEQ ID NO: 265). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 267). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи 3 (VLFW3) BAP050-hum20 или BAP050-hum20-Ser (например, SEQ ID NO: 269). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи 3 (VHLW3), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область 4 легкой цепи (VLFW4) BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 271). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область 4 легкой цепи (VLFW4), содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более

замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum18, BAP050-hum19 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum20 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum13 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum14 или BAP050-hum15 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum16 (например, SEQ ID NO: 194 (VHFW1), SEQ ID NO: 208 (VHFW2) и SEQ ID NO: 217 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 196 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 219 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-Clone-F или BAP050-Clone-G (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2), и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clone-H или BAP050-Clone I (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные

области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum13-Ser или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum14-Ser или BAP050-hum15-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела дополнительно содержит каркасную область 4 тяжелой цепи BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 221). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum01, BAP050-hum01-Ser или BAP050-Clone-F (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum02, BAP050-hum09, BAP050-hum13, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum03, BAP050-hum10, BAP050-hum14, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum10-Ser или BAP050-hum14-Ser (например, SEQ ID NO: 230

(VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum04 или BAP050-hum04-Ser (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 246 (VLFW2) и SEQ ID NO: 259 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum05 или BAP050-hum05-Ser (например, SEQ ID NO: 232 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum06 или BAP050-hum06-Ser (например, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum07, BAP050-hum11, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum11-Ser или BAP050-Clone-I (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2) и SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum08, BAP050-hum12, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum12-Ser или BAP050-hum15-Ser (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 267 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum18 или BAP050-hum18-Ser (например, SEQ ID NO: 238 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum19 или BAP050-hum19-Ser (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum20 или BAP050-hum20-Ser (например, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 269 (VLFW3)). В некоторых вариантах осуществления молекула антитела дополнительно содержит каркасную область 4 тяжелой цепи BAP050-

hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser, BAP050-hum20-Ser, BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 271). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum01 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum01-Ser или BAP050-Clone-F (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum01, BAP050-hum01-Ser или BAP050-Clone-F (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела

против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum02 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum02-Ser или BAP050-Clone-G (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum02, BAP050-hum02-Ser или BAP050-Clone-G (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащей последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum03 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum03-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)) и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum03 (например, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum04 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum04-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)) и каркасные области 1-3

легкой цепи BAP050-hum04 (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 246 (VLFW2) и SEQ ID NO: 259 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum05 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или BAP050-hum05-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum05 или BAP050-hum05-Ser (например, SEQ ID NO: 232 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum06 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum06-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum06 (например, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на

85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum07 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum07-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum07 (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2) и SEQ ID NO: 261 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum08 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum08-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum08 (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum09 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2)

и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или BAP050-hum09-Ser или BAP050-Clone-H (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum09, BAP050-hum09-Ser или BAP050-Clone-H (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum10 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum10-Ser (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum10 (например, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum11 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или BAP050-hum11-Ser или BAP050-Clone-I (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum11, BAP050-hum11-Ser или BAP050-Clone-I (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 248 (VLFW2) и SEQ ID NO: 261

(VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum12 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или BAP050-hum12-Ser (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum12 или BAP050-hum12-Ser (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum13 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum13-Ser или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum13, BAP050-hum13-Ser или BAP050-Clone-J (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2) и SEQ ID NO: 255 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на

85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum14 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum14-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum14 (например, SEQ ID NO: 230 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum15 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum15-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 206 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum15 (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum16 (например, SEQ ID NO: 194 (VHFW1), SEQ ID NO: 208 (VHFW2)

и SEQ ID NO: 217 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum16 (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 196 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 219 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum17 (например, SEQ ID NO: 226 (VLFW1), SEQ ID NO: 240 (VLFW2), и SEQ ID NO: 267 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum18 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum18-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum18 (например, SEQ ID NO: 238 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 265 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше

последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum19 (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum18-Ser (например, SEQ ID NO: 187 (VHFW1), SEQ ID NO: 198 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum19 (например, SEQ ID NO: 236 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 252 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасные области 1-3 тяжелой цепи BAP050-hum20 (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 210 (VHFW3)) или BAP050-hum20-Ser (например, SEQ ID NO: 190 (VHFW1), SEQ ID NO: 202 (VHFW2) и SEQ ID NO: 212 (VHFW3)), и каркасные области 1-3 легкой цепи BAP050-hum20 (например, SEQ ID NO: 234 (VLFW1), SEQ ID NO: 244 (VLFW2) и SEQ ID NO: 269 (VLFW3)). В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую последовательность или кодируемую последовательностью, по существу идентичной (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит каркасную область тяжелой цепи, содержащую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как продемонстрированно на фигурах 4 или 6. В другом варианте

осуществления молекула антитела содержит каркасную область легкой цепи, содержащую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как продемонстрированно на фигурах 4 или 6. В других вариантах осуществления молекула антитела содержит каркасную область тяжелой цепи, содержащую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как продемонстрированно на фигурах 4 или 6, и каркасную область легкой цепи, содержащую комбинацию каркасных областей FW1, FW2 и FW3, как продемонстрированно на фигурах 4 или 6.

В одном из вариантов осуществления вариабельный домен тяжелой или легкой цепи или обеих молекулы антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, которая по существу является идентичной аминокислоте, описываемой в настоящем описании, например, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной вариабельной области антитела, описываемой в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемого нуклеотидной последовательностью в таблице 1, или которое отличается по меньшей мере 1 или 5 остатками, но менее чем 40, 30, 20 или 10 остатками от вариабельной области антитела, описываемого в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления вариабельная область тяжелой или легкой цепи или обеих молекулы антитела против LAG-3 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую последовательностью нуклеиновой кислоты, описываемой в настоящем описании, или нуклеиновой кислоты, которая гибридизуется с последовательностью нуклеиновой кислоты, описываемой в настоящем

описании (например, конкретной последовательностью нуклеиновой кислоты или последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислотную последовательность, описываемую в настоящем описании, например, как представлено в таблицах 1 и 2) или ее комплемент, например, в условиях гибридизации с низкой жесткостью, средней жесткостью или высокой жесткостью или других условиях гибридизации, описываемых в настоящем описании.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре антигенсвязывающие области, например, вариабельные области, содержащие аминокислотную последовательность, как указано в таблице 1, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную или которая отличается не более, чем на 1, 2, 5, 10 или 15 аминокислотных остатков от последовательностей, представленных в таблице 1). В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит домен VH и/или VL, кодируемый нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность, как указано в таблице 1, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 70%, 75%, 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную, или которая отличается не более, чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в таблице 1).

В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, как указано в таблице 1, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащей одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен). В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, как указано в таблице 1, или

последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен). В еще одном варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, два, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, содержащих аминокислотную последовательность, как указано в таблице 1, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен). В одном из вариантов осуществления по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR определяют по Kabat, например, как продемонстрировано в таблице 1. В другом варианте осуществления по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть CDR определяют по Chothia, например, как продемонстрировано в таблице 1.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR и/или гипервариабельные петли из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, как обобщено в таблице 1, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например,

консервативных замен). В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность антитела, описываемого в настоящем описании, например, антитела, выбранного из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, как обобщено в таблице 1, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен). В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит все шесть CDR и/или гипервариабельных петель, описываемых в настоящем описании, например, описанных в таблице 1.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит вариабельную область, которая является идентичной последовательности или которая отличается 1, 2, 3 или 4 аминокислотами от вариабельной области, описываемой в настоящем описании (например, области FR, описываемой в настоящем описании).

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 представляет собой полное антитело или его фрагмент (например, Fab, $F(ab')_2$, Fv или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv)). В определенных вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 представляет собой моноклональное антитело или антитело с одной специфичностью. Молекула антитела против LAG-3 также может представлять собой молекулы гуманизированного, химерного антитела, антитела верблюда, акулы или получаемого *in vitro* антитела. В одном из вариантов осуществления молекула

антитела против LAG-3, таким образом, представляет собой гуманизированную молекулу антитела. Тяжелые и легкие цепи молекулы антитела против LAG-3 могут быть полноразмерными (например, антитело может содержать по меньшей мере одну и предпочтительно две полные тяжелые цепи и по меньшей мере одну и предпочтительно две полные легкие цепи) или может содержать антигенсвязывающий фрагмент (например, Fab, $F(ab')_2$, Fv, одноцепочечный фрагмент Fv, однодоменное антитело, диатело (dAb), бивалентное или биспецифическое антитело или его фрагмент, его однодоменный вариант или антитело верблюда).

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 находится в форме молекулы биспецифического или полиспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела обладает первой специфичностью связывания к LAG-3 и второй специфичностью связывания к PD-1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и PD-1. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и TIM-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5). В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и CEACAM-1. В еще одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и CEACAM-5. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и PD-L1. В еще одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с LAG-3 и PD-L2. Можно получать любую комбинацию указанных выше молекул в молекуле полиспецифического антитела, например, триспецифического антитела, которое обладает первой специфичностью связывания с LAG-3, и второй и третьей специфичностью связывания с одним или более из: PD-1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2.

В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с биспецифической молекулой,

содержащей один или более из: PD-1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела, используемая в комбинации, связывается с CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) и PD-1. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела, используемая в комбинации, связывается с CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) и TIM-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела, используемая в комбинации, связывается с PD-1 и TIM-3.

В других вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит константную область тяжелой цепи (Fc), выбираемую, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности выбираемого, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно, константной области тяжелой цепи IgG1, IgG2 или IgG4 (например, IgG1, IgG2 или IgG4 человека). В одном из вариантов осуществления константная область тяжелой цепи представляет собой IgG1 человека или IgG4 человека. В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит константную область легкой цепи, выбираемую, например, из константных областей легкой каппа-цепи или лямбда-цепи, предпочтительно каппа-цепи (например, каппа-цепи человека). В одном из вариантов осуществления константную область изменяют, например, подвергают мутации для модификации свойств молекулы антитела против LAG-3 (например, для повышения или снижения одного или более из: связывания рецептора Fc, гликозилирования антитела, числа остатков цистеина, эффекторной функции клетки или функции комплемента). Например, константную область подвергают мутации в положениях 296 (M до Y), 298 (S до T), 300 (T до E), 477 (H до K) и 478 (N до F) для изменения связывания рецептора Fc (например, мутантные положения соответствуют положениям 132 (M до Y), 134 (S до T), 136 (T до E), 313 (H до K) и 314 (N до F) SEQ ID NO: 212 или 214, или положениям 135 (M до Y), 137 (S до T), 139 (T до E), 316 (H до K) и 317 (N до F) SEQ ID NO: 215, 216, 217 или 218). В другом варианте осуществления константную область тяжелой цепи IgG4,

например, IgG4 человека, подвергают мутации в положении 228 в соответствии с нумерацией EU (например, S до P), например, как продемонстрировано в таблице 3. В определенных вариантах осуществления молекулы антитела против LAG-3 содержит IgG4 человека, мутантный в положении 228 в соответствии с нумерацией EU (например, S до P), например, как продемонстрировано в таблице 3, и константную область легкой каппа-цепи, например, как продемонстрировано в таблице 3. В еще одном другом варианте осуществления, константная область тяжелой цепи IgG1, например, IgG1 человека, является мутантной по одному или более из положения 297 в соответствии с нумерацией EU (например, N до A), положения 265 в соответствии с нумерацией EU (например, D до A), положения 329 в соответствии с нумерацией EU (например, P до A), положения 234 в соответствии с нумерацией EU (например, L до A) или положения 235 в соответствии с нумерацией EU (например, L до A), например, как продемонстрировано в таблице 3. В определенных вариантах осуществления молекулы антитела против LAG-3 содержит IgG1 человека, мутантный по одному или более указанный выше положений, например, как продемонстрировано в таблице 3, и константную область легкой каппа-цепи, например, как продемонстрировано в таблице 3.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 является выделенной или рекомбинантной.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 представляет собой молекула гуманизированного антитела.

В одном из вариантов осуществления степень риска молекулы антитела против LAG-3 на основании анализа Т-клеточного эпитопа составляет менее 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850 или 800.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 представляет собой молекулу гуманизированного антитела и имеет степень риска на основании анализа Т-клеточного эпитопа от 800 до 1200, от 850 до 1150, от 900 до 1100, от 950 до 1050 или степень риска, как описано в настоящем описании.

Изобретение также относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая содержит одну или более нуклеотидных

последовательностей, которые кодируют вариабельные области тяжелой и легкой цепей, CDR, гипервариабельные петли и/или каркасные области молекул антител против LAG-3, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая молекулу антитела против LAG-3, является кодон-оптимизированной. Например, изобретение относится к первой и второй нуклеиновой кислоте, кодирующей вариабельные области тяжелой и легкой цепей, соответственно, молекулы антитела против LAG-3, выбираемой из одного или более, например, из любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, как обобщено в таблице 1, или последовательности по существу ей идентичной. Например, нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах 1 и 2, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную или которая отличается не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в таблицах 1 и 2.

В других вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемую нуклеотидной последовательностью в таблице 1 или

последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей.

В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит нуклеотидная последовательность, кодирующую вариабельный домен легкой цепи и/или константную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность BAP050-Clone-F, BAP050-Clone-G, BAP050-Clone-H, BAP050-Clone-I или BAP050-Clone-J, или как описано в таблице 1, или кодируемую нуклеотидной последовательностью в таблице 1 или последовательностью по существу идентичной (например, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% или более идентичной) любой из указанных выше последовательностей.

Указанные выше нуклеотидные последовательности, кодирующие вариабельный домен тяжелой и легкой цепей и константные области антитела против LAG-3, могут содержаться в отдельных молекулах нуклеиновой кислоты или в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты содержат нуклеотидную последовательность, кодирующую лидерную последовательность, например, лидерную последовательность, как продемонстрировано в таблице 4, или последовательность по существу ей идентичную.

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

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR или гипервариабельные петли из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную

последовательность, как указано в таблице 1, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В еще одном варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, два, три, четыре, пять или шесть CDR или гипервариабельных петель из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, содержащих аминокислотную последовательность, как указано в таблице 1, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну, две, три или более замен, вставок или делеций, например, консервативных замен).

В одном из вариантов осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу антитела против LAG-3, которая содержит замену (например, замену Cys на Ser в положении 84) в каркасной области 3 тяжелой цепи (VHFW3) (например, как представлено в таблицах 1 и 2).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит одну или более каркасных областей тяжелой цепи (например, любую из VHFW1 (a типа), VHFW1 (b типа), VHFW1 (c типа), VHFW1 (d типа),VHFW2 (a типа), VHFW2 (b типа), VHFW2 (c типа), VHFW2 (d типа), VHFW3 (a типа), VHFW3 (a’ типа), VHFW3 (b типа), VHFW3 (c типа) или VHFW4, или любое их сочетание, например, комбинацию каркасных областей, как описано в настоящем описании) для любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20,

huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP049-Clone-F, BAP049-Clone-G, BAP049-Clone-H, BAP049-Clone-I или BAP049-Clone-J, как обобщено в таблице 1 и 2, или последовательность по существу ей идентичную. Например, молекула нуклеиновой кислоты может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах 1 и 2, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную или которая отличается не более, чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в таблицах 1 и 2).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит одну или более каркасных областей легкой цепи (например, любой из VLFW1 (a типа), VLFW1 (b типа), VLFW1 (c типа), VLFW1 (d типа), VLFW1 (e типа), VLFW1 (f типа), VLFW2 (a типа), VLFW2 (b типа), VLFW2 (c типа), VLFW2 (d типа),VLFW3 (a типа), VLFW3 (b типа), VLFW3 (c типа), VLFW3 (d типа), VLFW3 (e типа), VLFW3 (f типа), VLFW3 (g типа) или VLFW4, или любое их сочетание, например, комбинацию каркасных областей, как описано в настоящем описании) для любого из BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum03, BAP050-hum04, BAP050-hum05, BAP050-hum06, BAP050-hum07, BAP050-hum08, BAP050-hum09, BAP050-hum10, BAP050-hum11, BAP050-hum12, BAP050-hum13, BAP050-hum14, BAP050-hum15, BAP050-hum16, BAP050-hum17, BAP050-hum18, BAP050-hum19, BAP050-hum20, huBAP050(Ser) (например, BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum03-Ser, BAP050-hum04-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum06-Ser, BAP050-hum07-Ser, BAP050-hum08-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum10-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, BAP050-hum13-Ser, BAP050-hum14-Ser, BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser, BAP050-hum19-Ser или BAP050-hum20-Ser), BAP049-Clone-F, BAP049-Clone-G, BAP049-Clone-H, BAP049-Clone-I или BAP049-Clone-J, как обобщено в таблицах 1 и 2, или последовательность по существу ей

идентичную. Например, молекула нуклеиновой кислоты может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах 1 и 2, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную, или которая отличается не более, чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в таблицах 1 и 2).

В другом варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит одну или более каркасных областей тяжелой цепи и одну или более каркасных областей легкой цепи, как описано в настоящем описании. Каркасные области тяжелых и легких цепей могут содержаться в одном и том же векторе или в разных векторах.

В другом аспекте изобретение относится к клеткам-хозяевам и векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, описываемые в настоящем описании. Нуклеиновые кислоты могут содержаться в одном векторе или различных векторах, содержащихся в одной и той же клетке-хозяине или различных клетках-хозяевах. Клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, например, клетку млекопитающего, клетку насекомого, дрожжевую клетку или прокариотическую клетку, например, *E. coli*. Например, клетка млекопитающего может представлять собой культивируемую клетку или линию клеток. Иллюстративные клетки млекопитающих включают линии лимфоцитарных клеток (например, NSO), клетки яичника китайского хомяка (CHO), линию клеток Per C6 человека (например, клетки PER C6 от Crucell), клетки COS, ооциты и клетки от трансгенного животного, например, эпителиальная клетка млекопитающего.

В одном из аспектов изобретение относится к способу предоставления молекулы антитела, описываемой в настоящем описании. Способ включает: предоставление антигена LAG-3 (например, антигена, содержащего по меньшей мере участок эпитопа LAG-3); получение молекулы антитела, которая специфически связывается с полипептидом LAG-3, и оценку, связывается ли специфически молекула антитела связывается с полипептидом LAG-3, или оценку эффективности модуляции молекулой антитела, например,

ингибирования, активности LAG-3. Способ может дополнительно содержать введение молекулы антитела индивидууму, например, человеку или не являющему человеком животному.

В другом аспекте изобретение относится к композициям, например, фармацевтическим композициям, которые содержат фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или стабилизатор и по меньшей мере одну молекулу антитела против LAG3, описываемую в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления композиция, например, фармацевтическая композиция, содержит комбинацию молекулы антитела против LAG-3 и одного или более средств, например, терапевтического средства или другой молекулы антитела, как описано в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления молекула антитела являются конъюгированной с меткой или терапевтическим средством.

Молекулы антител, описываемые в настоящем описании, могут ингибировать, снижать или нейтрализовать один или более видов активности LAG-3. В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 приводит к одному или более из: увеличения антигензависимой стимуляции Т-лимфоцитов $CD4^+$ или Т-лимфоцитов $CD8^+$, повышения пролиферации Т-клеток; увеличения экспрессии антигена активации, например, CD25; увеличения экспрессии цитокина, например, интерферона-гамма (IFN-γ), интерлейкина 2 (IL-2), интерлейкина 4 (IL-4), лиганда 3 (CCL3) хемокина (мотив С-С), лиганда 4 (CCL4) хемокина (мотив С-С) или лиганда 5 (CCL5) хемокина (мотива С-С); снижения супрессорной активности T_{reg}-клеток, увеличения гомеостаза Т-клеток, повышения проникающих в опухоль лимфоцитов или снижение вероятности ускользания от иммуннологического надзора злокачественных клеток. Таким образом, такие молекулы антител можно использовать отдельно или в комбинации для лечения или профилактики нарушений, где желательным является усиление иммунного ответа у индивидуума.

Применение молекулы антител против LAG-3

Таким образом, другой аспект относится к способу модуляции иммунного ответа у индивидуума. Способ включает введение индивидууму молекулы антитела, описываемой в настоящем описании,

(например, терапевтически эффективного количества молекулы антитела против LAG-3) отдельно или в комбинации с одним или более средств или способов, таким образом, что модулируют иммунный ответ у индивидуума. В одном из вариантов осуществления молекула антитела восстанавливает, усиливает, стимулирует или повышает иммунный ответ у индивидуума.

Индивидуум может представлять собой млекопитающее, например, примата, предпочтительно высшего примата, например, человека (например, пациента страдающего или подвергающегося риску нарушения, описываемого в настоящем описании). В одном из вариантов осуществления индивидуум нуждается в усилении иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 восстанавливает, усиливает или стимулирует антигенспецифический Т-клеточный ответ, например, продукцию интерлейкина 2 (IL-2) или интерферона-гамма (IFN-γ) при антигенспецифическом Т-клеточном ответе у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой противоопухолевый ответ. В одном из вариантов осуществления индивидуум страдает или подвергается риску нарушения, описываемого в настоящем описании, например, злокачественной опухоли или инфекционного нарушения, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления индивидуум является с ослабленным иммунитетом или подвергается риску ослабленного иммунитета. Например, индивидуум получает или получал химиотерапевтическое лечение и/или лучевую терапию. Альтернативно или в комбинации индивидуум являются с ослабленным иммунитетом или подвергается риску ослабленного иммунитета в результате инфекции.

Один из аспектов относится к способу лечения (например, одному или более из уменьшения, ингибирования или замедления прогрессирования) злокачественной опухоли или опухоли у индивидуума. Способ включает введение индивидууму молекулы антитела против LAG-3, описываемой в настоящем описании, например, терапевтически эффективного количества молекулы антитела против LAG-3 отдельно, например, в качестве монотерапии

или в комбинации, например, с одним или более средств или способов. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы (например, агонистом костимулирующей молекулы) или модулятором ингибирующей молекулы (например, ингибитором ингибитора иммунных контрольных точек), например, как описано в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором или активатором модулятора иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела против PD-1), ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1), модулятором TIM-3 (например, активатором или ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела против TIM-3) или ингибитором CTLA-4 (например, антителом против CTLA4).

В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль, которую лечат молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации включает, но не ограничивается ими, солидную опухоль, гематологическую злокачественную опухоль (например, лейкоз, лимфому, миелому) и их метастатическое поражение. В одном из вариантов осуществления злокачественная опухоль представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования, например, саркомы и карциномы (например, аденокарциномы) различных систем органов, такие как аденокарциномы, поражающие легкое, молочную железу, лимфатические пути, желудочно-кишечные или колоректальные, половые органы и мочеполовые пути (например, клетки почки, уротелия, мочевого пузыря), глотку, ЦНС (например, головного мозга, нейрональных или глиальных клеток), кожу (например, меланома), голову и шею (например, плоскоклеточная карцинома головы и шеи (HNCC)) и поджелудочную железу. Например, меланома, рак толстого кишечника, рак желудка, рак прямой кишки, почечноклеточная карцинома, рак молочной железы (например, рак молочной железы, при которым не экспрессируется один, два или все эстрогеновые рецепторы, прогестероновый рецептор или Her2/neu, например, тройной отрицательный рак молочной железы), рак печени, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких

(NSCLC) (например, NSCLC с гистологическими признаками сквамозных и/или несквамозных клеток) или мелкоклеточный рак легких), рак предстательной железы, злокачественная опухоль головы или шеи (например, HPV+ плоскоклеточная карцинома), злокачественная опухоль тонкого кишечника и злокачественная опухоль пищевода. Примеры гематологической злокачественной опухоли включают, но не ограничиваются ими, лейкоз (например, миелолейкоз, лимфоидный лейкоз или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)), лимфому (например, ходжкинскую лимфому (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), T-клеточную лимфому или лимфому мантийных клеток (MCL)) и миелому, например, множественную миелома. Злокачественная опухоль может находиться на ранней, промежуточной, поздней стадии или может представлять собой метастатическую злокачественную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления злокачественную опухоль выбирают из колоректального рака (например, CRC), меланомы, например, меланомы на поздней стадии (например, меланомы на II-IV стадии) или положительной по HLA-A2 меланомы; рака поджелудочной железы, например, рака поджелудочной железы на поздней стадии; рака молочной железы, например, метастатической карциномы молочной железы или тройного отрицательного рака молочной железы; рака головы и шеи (например, HNSCC); рака пищевода; почечноклеточной карциномы (RCC), например, светлоклеточной почечноклеточной карциномы (ccRCC) или метастатической почечноклеточной карциномы (MRCC); рака легких (например, NSCLC); рака шейки матки; рака мочевого пузыря или гематологического злокачественного новообразования, например, лейкоза (например, лимфоцитарного лейкоза) или лимфомы (например, ходжкинской лимфомы (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы мантийных клеток (MCL) или CLL, например, рецидивирующего или резистентного хронического лимфоцитарного лейкоза).

В одном из вариантов осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому на поздней стадии или неоперабельную

меланому, которая не реагирует на другие виды терапии. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому с мутацией BRAF (например, мутацией V600 BRAF). В других вариантах осуществления молекула антителу против LAG-3 вводят отдельно (например, в качестве монотерапии) или в комбинации с одним или более вторых средств (например, ингибитором BRAF). В одном из вариантов осуществления для лечения меланомы молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации (например, до или после лечения или одномоментно с) с ингибитором модулятора иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1, ингибитором PD-L1, ингибитором TIM-3, ингибитором CEACAM (например, CEACAM1 и/или CEACAM5) или ингибитором CTLA4 (например, антителом против CLA4, например, ипилимумабом)) с ингибитором BRAF или без него (например, вемурафениб или дабрафениб). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором PD-1 или PD-L1, например, молекулой антитела против PD-1 или антитела против PD-L1 для лечения меланомы, как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно, например, в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором модулятора иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела против PD-1), ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1), ингибитором TIM-3 (например, молекулой антитела против TIM-3), ингибитором CEACAM (например, CEACAM1 и/или CEACAM5) (например, молекулой антитела против CEACAM) или ингибитором CTLA-4 (например, антителом против CTLA4) для лечения рака головы и шеи (например, HNSCC). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором PD-1 или PD-L1, например, молекулой антитела против PD-1 или антитело против PD-L1 для лечения рака головы и шеи, как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно, например, в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором или активатор модулятора иммунных

контрольных точек (например, ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела против PD-1), ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1), модулятором TIM-3 (например, активатором или ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела против TIM-3), ингибитором CEACAM (например, CEACAM1 и/или CEACAM5) (например, молекулой антитела против CEACAM) или ингибитором CTLA-4 (например, антителом против CTLA4) для лечения рака легких (например, NSCLC). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором PD-1 или PD-L1, например, молекулой антитела против PD-1 или антитела против PD-L1 для лечения рака легких (например, NSCLC), как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно, например, в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором модулятора иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела против PD-1), ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1), ингибитором TIM-3 (например, молекулой антитела против TIM-3), ингибитором CEACAM (например, CEACAM1 и/или CEACAM5) (например, молекулой антитела против CEACAM) или ингибитором CTLA-4 (например, антителом против CTLA4) для лечения рака желудка. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором PD-1 или PD-L1, например, молекулой антитела против PD-1 или антитела против PD-L1 для лечения рака желудка, как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно, например, в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором модулятора иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела против PD-1), ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1), ингибитором TIM-3 (например, молекулой антитела против TIM-3), ингибитором CEACAM (например, CEACAM1 и/или CEACAM5) (например, молекулой антитела против CEACAM) или ингибитором CTLA-4 (например, антителом против CTLA4) для лечения лимфома (например, ходжкинской лимфомы (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы (DLBCL),

лимфомы мантийных клеток (MCL) или CLL, например, рецидивирующего или резистентного хронического лимфоцитарного лейкоза). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором PD-1 или PD-L1, например, молекулой антитела против PD-1 или антитела против PD-L1 для лечения лимфомы, как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления микроокружения злокачественной опухоли характеризуется повышенным уровнем экспрессии PD-L1. Альтернативно или в сочетании, микроокружение злокачественной опухоли может характеризоваться повышенной экспрессией IFNγ и/или CD8.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно или в комбинации с ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела против PD-1) или ингибитором PD-L1 (например, молекулой антитела против PD-L1) для лечения индивидуума, который страдает опухолью, или у которого идентифицируют, что она страдает опухолью, которая характеризуется один или более из высокого уровня или экспрессии PD-L1 или являются положительной в отношении проникающего в опухоль лимфоцита (TIL)+ (например, характеризуется увеличенным числом TIL) или тем и другим. В определенных вариантах осуществления индивидуум страдает, или у него идентифицируют, что он страдает опухолью, которая характеризуется высоким уровнем или экспрессией PD-L1 и которая являются TIL+. В некоторых вариантах осуществления описываемые в настоящем описании способы дополнительно включают идентификацию индивидуума на основании того, что он страдает опухолью, которая характеризуется одним или более из высокого уровня или экспрессии PD-L1 или как являющаяся TIL+, или тем и другим. В определенных вариантах осуществления описываемые в настоящем описании способы дополнительно включают идентификацию индивидуума на основании того, что он страдает опухолью, которая характеризуется высоким уровнем или экспрессией PD-L1 и как являющаяся TIL+. В некоторых вариантах осуществления опухоли, которые являются TIL+, являются положительными по CD8 и IFNγ. В

некоторых вариантах осуществления индивидуум имеет, или у него идентифицируют высокое процентное содержание клеток, которые являются положительными по отношению к одному, двум или более из PD-L1, CD8 и/или IFNγ. В определенных вариантах осуществления индивидуум имеет, или у него идентифицируют высокое процентное содержание клеток, которые являются положительными по отношению ко всем из PD-L1, CD8 и IFNγ.

В некоторых вариантах осуществления описываемые в настоящем описании способы дополнительно включают идентификацию индивидуума на основании того, что он имеет высокое процентное содержание клеток, которые являются положительными по отношению к одному, двум или более из PD-L1, CD8 и/или IFNγ. В определенных вариантах осуществления описываемые в настоящем описании способы дополнительно включают идентификацию индивидуума на основании того, что он имеет высокое процентное содержание клеток, которые являются положительными по отношению ко всем из PD-L1, CD8 и IFNγ. В некоторых вариантах осуществления индивидуум страдает или, идентифицируют, что он страдает один, двумя или более из PD-L1, CD8 и/или IFNγ и один или более из рака легких, например, плоскоклеточного рака легких или аденокарциномы легких; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака щитовидной железы; меланомы и/или злокачественной опухоли носоглотки (NPC). В определенных вариантах осуществления описываемые в настоящем описании способы дополнительно описывают идентификацию индивидуума на основании того, что он страдает одним, двумя или более из PD-L1, CD8 и/или IFNγ и одним или более из рака легких, например, плоскоклеточного рака легких или аденокарциномы легких; рака головы и шеи; плоскоклеточного рака шейки матки; рака желудка; рака щитовидной железы; меланомы и/или злокачественной опухоли носоглотки.

Способы и композиции, описываемые в настоящем описании, являются пригодными для лечения метастатических поражений, связанных с указанными выше злокачественными опухолями.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения инфекционного заболевания у индивидуума, включающему

введение индивидууму терапевтически эффективного количества молекулы антитела против LAG-3, описываемого в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более средств или способов. Антитела по изобретению являются предпочтительными для применения в способе, хотя можно использовать другие антитела против LAG-3 или их антигенсвязывающие фрагменты вместо (или в комбинации с молекулой антитела против LAG-3, описываемой в настоящем описании).

В одном из вариантов осуществления инфекционное заболевание представляет собой гепатит (например, инфекцию гепатита B). В определенном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигеном гепатита B или вакциной против гепатита B и необязательно в комбинации с содержащим алюминий адъювантом.

В другом варианте осуществления инфекционное заболевание представляет собой грипп. В определенном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигеном гриппа или вакциной против гриппа.

Более того изобретение относится к способу усиления иммунного ответа к антигену у индивидуума, включающему введение индивидууму: (i) антигена и (ii) молекулы антитела против LAG-3, таким образом, что иммунный ответ к антигену у индивидуума усиливается. Антиген может представлять собой, например, опухолевый антиген, вирусный антиген, бактериальный антиген или антиген из патогена.

Молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации можно вводить индивидууму системно (например, перорально, парентерально, подкожно, внутривенно, ректально, внутримышечно, интраперитонеально, интраназально, трансдермально или путем ингаляции или внутриполостной установки), местно или путем нанесения на слизистые оболочки, такие как нос, горло и бронхиолы.

Специалист в данной области может определять дозы и схемы лечения для молекулы антитела против LAG-3. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят посредством инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе

приблизительно от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 10 мг/кг или приблизительно 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг. Схема дозирования может изменяться, например, от одного раза в неделю до одного раза каждые 2, 3 или 4 недели. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно от 10 до 20 мг/кг один раз в две недели. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят (например, внутривенно) в дозе приблизительно от 3 до 800 мг, например, приблизительно 3, 20, 80, 240 или 800 мг. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно в дозе приблизительно от 20 до 800 мг, например, приблизительно 3, 20, 80, 240 или 800 мг. В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно от 3 до 240 мг, например, приблизительно 3, 20, 80 или 240 мг, когда ее комбинируют со вторым средством или способом лечения, например, вторым средством или способом лечения, описываемым в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят каждые 2 недели (например, во время 1, 3, 5, 7 недели) во время каждого цикла продолжительностью 8 недель, например, до 96 недель.

Молекулы антител, описываемые в настоящем описании, являются предпочтительными для применения в способах, описываемых в настоящем описании, хотя можно использовать другие антитела к LAG-3 вместо молекулы антитела против LAG-3 по изобретению или в комбинации с ней.

Способы комбинированного лечения

Способы и композиции, описываемые в настоящем описании, можно использовать в комбинации с другими средствами или способами лечения. В одном из вариантов осуществления описываемые в настоящем описании способы включают введение индивидууму молекулы антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, в комбинации со средством или терапевтическим способом или способом лечения в количестве эффективном для лечения или профилактики нарушения. Молекула антитела против LAG-3 и средство или терапевтический способ или

способ лечения можно вводить одномоментно или последовательно в любом порядке. Можно использовать любую комбинацию и последовательность молекул антител против LAG-3 и других терапевтических средств, процедур или способов (например, как описано в настоящем описании). Молекулу антитела и/или другие терапевтические средства, процедуры или способы можно вводить во время периода активного нарушения или во время ремиссии или менее активного заболевания. Молекулу антитела можно вводить перед другим лечением, одновременно с лечением, после лечения или во время ремиссии нарушения.

В определенных вариантах осуществления способы и композиции, описываемые в настоящем описании, вводят в комбинации с одной или более других молекул антитела, химиотерапии, других видов терапии против злокачественной опухоли (например, видов направленной терапии против злокачественной опухоли, генотерапии, терапии на основе вирусов, терапии на основе РНК, трансплантации костного мозга, нанотерапии или онколитическими лекарственными средствами), цитотоксических средств, видов иммунологической терапии (например, видов иммунологической терапии на основе цитокинов или клеток), хирургических операций (например, лампэктомии или мастэктомии) и/или видов лучевой терапии или комбинаций любой из указанных выше. Дополнительная терапия может представлять собой адъювантную или неоадъювантную терапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой ферментативный ингибитор (например, низкомолекулярный ферментативный ингибитор) или ингибитор метастазирования.

Иллюстративные цитотоксические средства, которые можно вводить в комбинации, включают антимикротубулиновые средства, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антрациклины, алкалоиды барвинка, интеркаляторы, средства, способные нарушать путь передачи сигнала, средства, которые способствуют апоптозу, ингибиторы протеасом и облучение (например, локальное облучение или облучение всего организма (например, гамма-облучение). В других вариантах осуществления дополнительная терапия представляет

собой хирургическую операцию или облучение или их сочетание. В других вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой терапию, направленную на один или более из путей PI3K/AKT/mTOR, ингибитор HSP90 или ингибитор тубулина. Иллюстративные другие молекулы антител, которые можно вводить в комбинации, включают, но не ограничиваются ими, наряду с другими ингибиторы контрольных точек (например, антитела против PD-1, антитела против PD-L1), которые стимулируют иммунную клетку (например, антитела-агонисты GITR или CD137), антитела к злокачественной опухоли (например, ритуксимаб (Rituxan® или MabThera®), трастузумаб (Herceptin®), цетуксимаб (Erbitux®).

Альтернативно или в комбинации с указанными выше комбинациями способы и композиции, описываемые в настоящем описании, можно вводить в комбинации с одним или более из: иммуномодулятора (например, активатора костимулирующей молекулы или ингибитора иммуноингибирующей молекулы, например, молекулы иммунной контрольной точки), вакцины, например, терапевтической вакцины против злокачественной опухоли или других форм клеточной иммунотерапии.

Иллюстративные неограничивающие комбинации и использования молекул антител против LAG-3 включают такие, как указано ниже.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы (например, агонистом костимулирующей молекулы) или модулятором ингибирующей молекулы (например, ингибитором ингибитора иммунной контрольной точки).

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с модулятором, например, агонистом костимулирующей молекулы. В одном из вариантов осуществления агонист костимулирующей молекулы выбирают из агониста (например, антитела-агониста или слитого растворимого) лиганда OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против

LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором ингибирующей молекулы (или иммунной контрольной точки), выбираемого из PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) и/или TGFR-бета. Ингибирование ингибирующей молекулы можно проводить путем ингибирования на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы можно использовать ингибирующую нуклеиновую кислоту (например, дцРНК, миРНК или кшРНК). В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд или антитело, или фрагмент антитела, который связывается с ингибирующей молекулой. В одном из вариантов осуществления ингибитор представляет собой растворимый лиганд (например, CTLA-4-Ig) или антитело, или фрагмент антитела, который связывается с PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4.

Например, молекулу антитела против LAG-3 можно вводить в комбинации с ингибитором, например, антителом или фрагментом антитела, который связывается с PD-1, PD-L1, PD-L2 или CTLA-4, для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественной опухоли, выбираемой из: колоректального рака (например, CRC); меланомы, например, меланомы на поздней стадии (например, меланомы на II-IV стадии) или положительной по HLA-A2 меланомы; рака поджелудочной железы, например, рака поджелудочной железы на поздней стадии; рака молочной железы, например, метастатической карциномы молочной железы или тройного отрицательного рака молочной железы; рака головы и шеи (например, HNSCC); рака пищевода; почечноклеточной карциномы (RCC), например, светлоклеточной почечноклеточной карциномы (ccRCC) или метастатической почечноклеточной карциномы (MRCC); рака легких (например, NSCLC); рака шейки матки; рака мочевого пузыря или гематологического злокачественного новообразования, например, лейкоза (например, лимфоцитарного лейкоза) или лимфомы (например, ходжкинской лимфомы (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы мантийных клеток (MCL) или CLL, например,

рецидивирующего или резистентного хронического лимфоцитарного лейкоза).

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3-1 вводят в комбинации с (например, до, совместно или после) лечением антителом против CTLA4 (например, ипилимумаб) с ингибитором BRAF (например, вемурафенибом или дабрафенибом) или без него.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-1 (например, ниволумабом или пемброкизумабом) или его антигенсвязывающим фрагментом. В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против TIM-3 или его антигенсвязывающим фрагментом. В еще одном другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-L1 или его антигенсвязывающим фрагментом. В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-1 и антителом против TIM-3 (или их антигенсвязывающими фрагментами). В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-1 и антителом против PD-L1 (или их антигенсвязывающими фрагментами). В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против TIM-3 и антителом против PD-L1 (или их антигенсвязывающими фрагментами).

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

В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с молекулой антитела против CEACAM (например, антитела против CEACAM-1 и/или антитело против

CEACAM-5) и молекулой антитела против PD-1. В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с молекулой антитела против CEACAM (например, антитела против CEACAM-1 и/или антитело против CEACAM-5) и молекулой антитела против TIM-3. В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с молекулой антитела против CEACAM (например, антитела против CEACAM-1 и/или антитела против CEACAM-5) и молекулой антитела против PD-L1. Комбинацию антител, перечисляемых в настоящем описании, можно вводить раздельно, например, в виде отдельных антител или их антигенсвязывающих фрагментов или связанными, например, в виде молекулы биспецифического или триспецифического антитела. В одном из вариантов осуществления вводят биспецифическое антитело, которое содержит молекулу антитела против LAG-3 и одно из: антитела против TIM-3, антитела против CEACAM (например, антитела против CEACAM-1 и/или антитела против CEACAM-5), антитела против PD-L1 или антитела против PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления комбинацию антител, перечисленных в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидной опухоли или гематологического злокачественного новообразования). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-1 или антителом против PD-L1 для лечения солидной опухоли.

В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с цитокином. Цитокин можно вводить в виде молекулы, слитой с молекулой антитела против LAG-3, или в виде отдельных композиций. В одном из вариантов осуществления антитело против LAG-3 вводят в комбинации с одним, двумя, тремя или более цитокинами, например, в виде слитой молекулы или в виде отдельных композиций. В одном из вариантов осуществления цитокин представляет собой интерлейкин (IL), выбираемый из одного, двух, три или более IL-1, IL-2, IL-12, IL-12, IL-15 или IL-21. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела обладает первой специфичностью

связывания с первой мишенью (например, с LAG-3), второй специфичностью связывания со второй мишенью (например, PD-1, TIM-3 или PD-L1) и необязательно являются связанной с доменом интерлейкина (например, IL-12), например, полноразмерным IL-12 или его участком. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против LAG-3 и цитокина, описываемого в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидной опухоли).

В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с вакциной, например, терапевтической вакциной против злокачественной опухоли или другими формами клеточной иммунотерапии. В одном из вариантов осуществления вакцина является на основе пептида, на основе ДНК, на основе РНК или на основе антигена, или их сочетания. В вариантах осуществления вакцина содержит один или более пептидов, нуклеиновых кислот (например, ДНК или РНК), антигены или их сочетание. В определенных вариантах осуществления вакцина против злокачественной опухоли содержит адъювант (например, фосфат алюминия или гидроксид алюминия). В некоторых вариантах осуществления способы, описываемые в настоящем описании, проводят в комбинации с одним или более из хирургического удаления ткани, химиотерапии или другой терапии против злокачественной опухоли, и первичной или единственной мишенью являются метастатические поражения, например, метастазы в костном мозге или лимфоузлах.

В одном из вариантов осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому, например, меланому на поздней стадии (например, меланому на II-IV стадии) или положительную по HLA-A2 меланому. В определенном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигенным пептидом опухоли, например, одним или более пептидов HLA-A2, и необязательно в комбинации с адъювантом, например, Montanide™. Иллюстративные опухолевые пептиды, которые можно вводить в комбинации с молекулой антитела против LAG-3, включают один или

более из тирозиназы.A2, MAGE-C2.A2, NY-ESO-1b.A2, MAGE-4.A2, MAGE-3.A2, MAGE-1.A2, NA17.A2 (GnTV) и MAGE-10.A2.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, например, рак поджелудочной железы на поздней стадии. В определенном варианте осуществления молекулу антитела можно вводить в комбинации с химиотерапевтическим средством, например, гемцитабином.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы, например, метастатическую карциному молочной железы или тройной отрицательный рак молочной железы. В определенном варианте осуществления молекулу антитела можно вводить в комбинации с химиотерапевтическим средством, например, паклитакселом.

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой почечноклеточную карциному, например, светлоклеточную карциному на поздней стадии (например, IV стадии) или метастатическую почечноклеточную карциному (MRCC).

В другом варианте осуществления злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль головы или шеи, например, HPV+ плоскоклеточную карциному.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигеном. Например, молекулу антитела против LAG-3 можно комбинировать с антигеном гепатита B (например, Engerix B). В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигеном гриппа.

Молекулу антитела против LAG-3 можно использовать отдельно в конъюгированной форме, или она может быть связана с веществом, например, цитотоксическим средством или молекулой (например, терапевтическим лекарственным средством; соединением, испускающим радиацию; молекулами растительного, грибного или бактериального происхождения или биологическим белком (например, белковым токсином), или частицей (например, рекомбинантной вирусной частицей, например, через белок оболочки вируса). Например, антитело можно связывать с радиоактивным изотопом, таким как an α-, β- или γ-излучатель или β- и γ-излучатель.

Дополнительные способы комбинированного лечения

Способы и композиции, описываемые в настоящем описании (например, антитела против LAG-3 и способы их использования) можно использовать в комбинации с другими средствами или терапевтическими способами, например, вторым терапевтическим средством, выбираемым из одного или более средств, перечисленных в таблице 7. В одном из вариантов осуществления способы, описываемые в настоящем описании, включают введение индивидууму молекулы антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, (необязательно в комбинации с одним или более ингибиторами PD-1, PD-L1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) или CTLA-4)), дополнительно включают введение второго терапевтического средства, выбираемого из одного или более средств, перечисленных в таблице 7, в количестве эффективном для лечения или профилактики нарушения, например, нарушения, как описано в настоящем описании, например, злокачественной опухоли. При введении в комбинации молекулу антитела против LAG-3, дополнительное средство (например, второе или третье средство) или все можно вводить в количестве или дозе, которая является выше, ниже или такой же, как количество или доза каждого средства, используемого отдельно, например, в качестве монотерапии. В определенных вариантах осуществления вводимое количество или доза антитела против LAG-3, дополнительного средства (например, второго или третьего средства) или всех являются ниже (например, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50%), чем количество или доза каждого средства, используемого отдельно, например, в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления количество или доза антитела против LAG-3, дополнительного средства (например, второго или третьего средства) или всех, которая приводит к желаемому действию (например, лечению злокачественной опухоли) является ниже (например, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% ниже).

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбирают из одного или более средств, перечисленных в

таблице 7. В одном из вариантов осуществления злокачественную опухоль выбирают из рака легких (например, немелкоклеточного рака легких (NSCLC) (например, NSCLC с гистологическими признаками сквамозных и/или несквамозных клеток или аденокарциномы NSCLC) или рак, описываемого в публикации, приведенной в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбирают из одного или более из: 1) ингибитора протеинкиназы C (PKC); 2) ингибитора белков теплового шока 90 (HSP90); 3) ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и/или мишени рапамицина (mTOR); 4) ингибитора цитохрома P450 (например, ингибитора CYP17 или ингибитора 17-альфа-гидроксилазы/C17-20 лиазы); 5) хелатирующего железо средства; 6) ингибитора ароматазы; 7) ингибитора p53, например, ингибитора взаимодействия p53/Mdm2; 8) индуктора апоптоза; 9) ингибитора ангиогенеза; 10) ингибитора альдостеронсинтазы; 11) ингибитора рецептора белка smoothened (SMO); 12) ингибитора рецептора пролактина (PRLR); 13) ингибитора сигнального каскада Wnt; 14) ингибитора CDK4/6; 15) ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2)/рецептора фактора роста фибробластов 4 (FGFR4); 16) ингибитора макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); 17) ингибитора одного или более из c-KIT, высвобождения гистамина, Flt3 (например, FLK2/STK1) или PKC; 18) ингибитора одного или более из VEGFR-2 (например, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT или Raf-киназы C; 19) агониста соматостатина и/или ингибитора высвобождения гормона роста; 20) ингибитора киназы анапластической лимфомы (ALK); 21) ингибитора рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R); 22) ингибитора P-гликопротеина 1; 23) ингибитора рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR); 24) ингибитора киназы BCR-ABL; 25) ингибитора FGFR; 26) ингибитора CYP11B2; 27) ингибитора HDM2, например, ингибитора взаимодействия HDM2-p53; 28) ингибитора тирозинкиназы; 29) ингибитора c-MET; 30) ингибитора JAK; 31) ингибитора DAC; 32) ингибитора 11β-гидроксилазы; 33) ингибитора IAP; 34) ингибитора киназы PIM; 35) ингибитора поркупина; 36) ингибитора BRAF, например, BRAF V600E или BRAF дикого типа; 37)

ингибитора HER3; 38) ингибитора MEK или 39) ингибитора липидкиназы, например, как описано в настоящем описании и в таблице 7.

В одном из вариантов осуществления второе терапевтическое средство выбирают из одного или более из: соединения A8, соединения A17, соединения A23, соединения A24, соединения A27, соединения A29, соединения A33 и соединения A13.

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбирают из одного или более из: соединения A5, соединения A8, соединения A17, соединения A23, соединения A24, соединения A29 и соединения A40.

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбирают из одного или более из: соединения A9, соединения A16, соединения A17, соединения A21, соединения A22, соединения A25, соединения A28, соединения A48 и соединения 49.

В вариантах осуществления второе терапевтическое средство вводят в терапевтической или ниже чем терапевтической дозе. В определенных вариантах осуществления концентрация второго терапевтического средства, которая является необходимой для получения ингибирования, например, ингибирования роста, является ниже, когда второе терапевтическое средство вводят в комбинации с молекулой антитела против LAG-3, чем когда второе терапевтическое средство вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления концентрация молекулы антитела против LAG-3, которая является необходимой для получения ингибирования, например, для ингибирования роста, является ниже, когда молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, чем когда молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления в комбинированном лечении концентрация второго терапевтического средства, которая является необходимой для получения ингибирования, например, ингибирования роста, является ниже, чем терапевтическая доза второго терапевтического средства в качестве монотерапии, например, на 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% ниже. В определенных вариантах осуществления в комбинированном лечении концентрация

молекулы антитела против LAG-3, которая является необходимой для получения ингибирования, например, ингибирования роста, является ниже, чем терапевтическая доза молекулы антитела против PD-1 в качестве монотерапии, например, на 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% ниже.

Детекция

В другом аспекте изобретение относится к способам детекции наличия LAG-3 в образце, например, *in vitro* или *in vivo* (например, биологическом образце, например, сыворотке, семенной жидкости или моче, или биопсии ткани, например, из гиперпролиферативного или злокачественного поражения). Способ по изобретению можно использовать для оценки (например, мониторинга лечения или прогрессирования, диагностики и/или установления стадии нарушения, описываемого в настоящем описании, например, гиперпролиферативного или злокачественного нарушения у индивидуума). Способ включает: (i) приведение образца (и необязательно эталонного образца, например, контрольного образца) в контакт с молекулой антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, или ее введение индивидууму в условиях, которые позволяют происходить взаимодействию, и (ii) детектирование образования комплекса между молекулой антитела и образцом (и необязательно эталонным образцом, например, контрольным образцом). Образование комплекса является показателем наличия LAG-3 и могут указывать на целесообразность или необходимость лечения, описываемого в настоящем описании. Способ может включать иммуногистохимию, иммуноцитохимию, проточную цитометрию (например, FACS), магнитными гранулами образующие комплекс с молекулой антитела, анализы ELISA, техники ПЦР (например, ОТ-ПЦР).

Как правило, молекулу антитела против LAG-3, используемая в способах диагностики *in vivo* и *in vitro*, прямо или опосредованно метят детектируемым веществом для облегчения детекции связанного или несвязанного связывающего средства. Подходящие детектируемые вещества включают различные биологически активные ферменты, простетические группы, флуоресцентные вещества, люминесцентные вещества, парамагнитные (например, активные при ядерном

магнитном резонансе) вещества и радиоактивные вещества.

Дополнительные варианты осуществления относятся к способу лечения злокачественной опухоли, включающему: идентификацию в образце (например, получаемом от индивидуума образце, содержащем злокачественные клетки и необязательно иммунные клетки, такие как TIL) наличия одного, двух или всех из PD-L1, CD8 или IFN-γ, таки образом, обеспечивая оценку для одного, двух или всех PD-L1, CD8 и IFN-γ. Способ может дополнительно включать сравнение значений PD-L1, CD8 и/или IFN-γ с эталонным значением, например, контрольным значением. Если значения PD-L1, CD8 и/или IFN-γ являются больше чем эталонное значение, например, контрольное значения, то введением терапевтически эффективного количества антитела против LAG-3 (например, антитела против LAG-3, описываемого в настоящем описании) отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, молекулой антитела против PD-L1 или обеими индивидууму необязательно в комбинации с одним или более других средств, таким образом, проводят лечение злокачественной опухоли. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, злокачественную опухоль, описываемую в настоящем описании, такую как рак легких (плоскоклеточный), рак легких (аденокарциному), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланому, злокачественной опухоль носоглотки или рак молочной железы, например, TN рак молочной железы, например, IM-TN рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой ER+ рак молочной железы или рак поджелудочной железы.

Также предоставлен способ лечения злокачественной опухоли, включающий: тестирование образца (например, получаемого от индивидуума образца, содержащего злокачественные клетки) на наличие PD-L1, таким образом, идентифицируя значение PD-L1, сравнивая значение PD-L1 с контрольным значением, и если значение PD-L1 являются более чем контрольное значение, то введением терапевтически эффективного количества антитела против LAG-3 (например, антитело против LAG-3, описываемого в настоящем

описании) отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, молекулой антитела против PD-L1 или обеими индивидууму необязательно в комбинации с одним или более других средств, таким образом проводят лечение злокачественной опухоли. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, злокачественную опухоль, как описано в настоящем описании, таким образом, злокачественная опухоль представляет собой немелкоклеточную аденокарциному (ACA) легких (NSCLC), NSCLC плоскоклеточную карциному (SCC) или печеночноклеточную карцинома (HCC).

В другом аспекте изобретение относится к диагностическим или терапевтическим наборам, которые содержат молекулы антитела против LAG-3, описываемые в настоящем описании, и инструкции по использованию.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, указанные в настоящем описании, полностью включены посредством ссылки.

Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут понятны из описания и чертежей, и из формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

На фигуре 1 проиллюстрированы аминокислотные последовательности вариабельных областей легкой (SEQ ID NO: 16) и тяжелой (SEQ ID NO: 6) цепей mAb против LAG-3 мыши BAP050. Последовательности CDR легкой и тяжелой цепей на основании нумерация по Kabat подчеркнуты. Последовательности CDR легкой и тяжелой цепей на основании нумерация по Chothia выделены жирным курсивом.

На фигуре 2 проиллюстрированы аминокислотные последовательности вариабельных областей легкой (SEQ ID NO: 16) и тяжелой (SEQ ID NO: 6) цепей mAb против LAG-3 мыши BAP050, выловленные с последовательностями зародышевой линии (SEQ ID NO: 290-291, соответственно в порядке появления). Верхние и ниже последовательности представляют собой последовательности зародышевой линии (GL) и последовательности BAP050 (Mu mAb) соответственно. Последовательности CDR легкой и тяжелой цепей на основании нумерация по Kabat подчеркнуты. Последовательности CDR

легкой и тяжелой цепей на основании нумерация по Chothia выделены жирным курсивом. "-" означает идентичный аминокислотный остаток.

На фигуре 3 проиллюстрированы столбчатые диаграммы, демонстрирующие результаты анализа связывания FACS для двадцати клонов гуманизированного BAP050 (BAP050-hum01 - BAP050-hum20) и химерного mAb (BAP050-chi). Концентрации антител составляют 200, 100, 50, 25 и 12,5 нг/мл от крайнего левого столбца до крайнего правого столбца для каждого тестируемого mAb.

На фигуре 4 проиллюстрирован структурный анализ клонов гуманизированного BAP049 (a, b, c, d, e, f, g представляют собой различные типы последовательностей каркасной области). Также представлены концентрации mAb в образцах.

На фигуре 5A-5B проиллюстрированы аффинность и специфичность связывания гуманизированных mAb, измеряемые в анализе конкурентного связывания с использованием постоянной концентрации меченного FITC mAb мыши, серийных разведений тестируемых антител и экспрессирующих LAG-3 клеток CHO. Эксперимент проводили дважды, и результаты продемонстрированы на фигурах 5A и 5B соответственно.

На фигуре 6 проиллюстрировано ранжирование клоны гуманизированного BAP050 на основании данных FACS, анализа конкурентного связывания и структурного анализа. Также представлены концентрации mAb в образцах.

На фигуре 7 проиллюстрированы аффинность и специфичность связывания клонов huBAP050(Ser), измеряемые в анализе конкурентного связывания с использованием постоянной концентрации меченного FITC mAb мыши, серийных разведений тестируемых антител и экспрессирующих LAG-3 клеток CHO. Оценивали клонов huBAP050(Ser), таких как BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser и BAP050-hum13-Ser. Также в анализы включали mAb мыши BAP050, химерное mAb BAP050-chi и гуманизированные BAP050-hum01, BAP050-hum02, BAP050-hum05, BAP050-hum09, BAP050-hum11, BAP050-hum12 и BAP050-hum13.

На фигуре 8 проиллюстрировано блокирование связывания LAG-3-Ig с клетками Daudi клонами huBAP050(Ser). Оценивали клоны

huBAP050(Ser), такие как BAP050-hum01-Ser, BAP050-hum02-Ser, BAP050-hum05-Ser, BAP050-hum09-Ser, BAP050-hum11-Ser, BAP050-hum12-Ser, и BAP050-hum13-Ser. В анализы также включали mAb BAP050 мыши и химерное mAb BAP050-chi.

На фигурах 9A-9B проиллюстрировано выравнивание последовательностей вариабельного домена тяжелой цепи для двадцати клонов гуманизированного BAP050 и химеры BAP050 (BAP050-chi). На фигуре 9A приведены все последовательности (SEQ ID NO: 20, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 64, 64, 64, 64, 64, 68, 72, 72, 76 и 80 соответственно в порядке появления). На фигуре 9B приведены только аминокислотные последовательности, которые отличаются от последовательности мыши (SEQ ID NO: 20, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 28, 64, 64, 64, 64, 64, 68, 72, 72, 76 и 80 соответственно в порядке появления).

На фигурах 10A-10B проиллюстрировано выравнивание последовательностей вариабельного домена легкой цепи для двадцати клонов гуманизированного BAP050 и химеры BAP050 (BAP050-chi). На фигуре 10A приведены все последовательности (SEQ ID NO: 24, 32, 36, 36, 36, 292, 292, 292, 44, 48, 52, 56, 56, 60, 60, 60, 60, 84, 88, 92 и 96 соответственно в порядке появления). На фигуре 10B приведены только аминокислотные последовательности, которые отличаются от последовательности мыши (SEQ ID NO: 24, 32, 36, 36, 36, 292, 292, 292, 44, 48, 52, 56, 56, 60, 60, 60, 60, 84, 88, 92 и 96 соответственно в порядке появления).

На фигуре 11 представлены иллюстративные злокачественные опухоли, которыми страдают относительно высокие доли пациентов, которые являются тройными положительными в отношении PD-L1/CD8/IFN-γ.

На фигуре 12 представлены иллюстративный ER+ рак молочной железы и рак поджелудочной железы, которыми страдают относительно высокие доли пациентов, которые являются тройными положительными в отношении PD-L1/CD8/IFN-γ.

На фигуре 13 представлена доля пациентов с иллюстративным раком молочной железы, который являются тройным положительным в

отношении PD-L1/CD8/IFN-γ.

На фигуре 14 представлена доля пациентов с иллюстративным раком толстого кишечника, который являются тройным положительным в отношении PD-L1/CD8/IFN-γ.

Краткое описание таблиц

Таблица 1 представляет собой обобщение аминокислотных и нуклеотидных последовательностей для молекул антитела против LAG-3 мыши, молекул химерного и гуманизированного антитела против LAG-3. Молекулы антител включают mAb мыши BAP050 и химерные mAb BAP050-chi, гуманизированные mAb BAP050-hum01 - BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser - BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser - BAP050-hum20-Ser и BAP050-Clone-F - BAP050-Clone-J. В этой таблице продемонстрированы аминокислотные и нуклеотидные последовательности CDR тяжелых и легких цепей, аминокислотные и нуклеотидные последовательности вариабельных областей тяжелых и легких цепей и аминокислотные и нуклеотидные последовательности тяжелых и легких цепей.

В таблице 2 проиллюстрированы аминокислотные и нуклеотидные последовательности каркасных областей тяжелых и легких цепей для гуманизированных mAb BAP050-hum01 - BAP049-hum20, BAP050-hum01-Ser - BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser - BAP050-hum20-Ser и BAP049-Clone-F - BAP049-Clone-J.

В таблице 3 проиллюстрированы аминокислотные последовательности константной области для тяжелых цепей IgG человека и легкой каппа-цепи человека.

В таблице 4 представлены аминокислотные последовательности лидерных последовательностей тяжелых и легких цепей для гуманизированных mAb BAP050-Clone-F - BAP050-Clone-J.

Таблица 5 представляет собой обобщение выхода, титра, содержания мономеров и уровней эндотоксина для иллюстративных гуманизированных mAb BAP050, экспрессируемых в клетках CHO.

В таблице 6 продемонстрированы заряженные изоформы, как детектируют анализом Novex IEF для иллюстративных гуманизированных mAb BAP050, экспрессируемых в клетках CHO.

Таблица 7 представляет собой обобщение выбранных

терапевтических средств, которые можно вводить в комбинации с молекулами антитела против LAG-3 и другими иммуномодуляторами (например, одним или более из: активатора костимулирующей молекулы и/или ингибитора молекулы иммунной контрольной точки), описываемыми в настоящем описании. В таблице 7 слева на право приведено следующее: обозначение соединения второго терапевтического средства, структура соединения и патентная публикация(и), в которой описано соединение.

Подробное описание

Иммунная система обладает способностью распознавать и устранять опухолевые клетки, однако опухоли могут использовать многие стратегии для ускользания от иммунитета. Блокада иммунных контрольных точек является одним из подходов для активации или восстановления терапевтического противоопухолевого иммунитета. Ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) был описан как ингибирующий рецептор в иммунологическом синапсе (Chen and Flies, (2013) Nat. Rev. Immunol., 13(4):227-42). Таким образом, блокирование LAG-3 может приводить к усилению противоопухолевого иммунитета.

Несколько типов клеток экспрессируют LAG-3. Например, LAG-3 экспрессируется активированными Т-клетками $CD4^+$ и $CD8^+$, T_{reg}-клетками, естественными киллерными (NK) клетками и плазмоцитоидными дендритными клетками (DC). LAG-3 экспрессируется в проникающих в опухоль лимфоцитах, например, лимфоциты, проникающие в плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC). LAG-3 экспрессируется высоко супрессорными индуцированными и природными Treg-клетками. Например, высоко супрессорные FoxP3+ nTreg и FoxP3- iTreg являются положительными по LAG-3 при меланоме и колоректальном раке (Camisaschi et al., (2010) J. Immunol., 184(11):6545-6551; Scurr et al., (2014) Mucosal. Immunol., 7(2):428-439).

LAG-3 отрицательно регулирует передачу сигналов и функцию Т-клеточную. Лиганды LAG-3 включают, например, MHC II класса и L-SECtin. Было продемонстрировано, что антитело против LSECtin ингибирует рост клеток меланомы B16 (Xu et al., (2014) Cancer Res., 74(13):3418-3428). Блокада LAG-3 может восстанавливать активность эффекторных клеток, уменьшать супрессорную активность

T_{reg} и/или усиливать противоопухолевую активность антитела против PD-1.

Полагают, что, как правило, LAG-3 не только коэкспрессируется $PD\text{-}1^+$ клетками, и единая блокада может восстанавливать виды активности *in vitro* клеток. Степень истощения $CD8^+$ Т-клеток, например, как это продемонстрировано по процентным содержаниям двойных продуцентов IFN-γ/TNF-α, коррелирует с числом экспрессируемых ингибирующих рецепторов (Blackburn et al., (2009) Nat. Immunol., 10(1): 29-37). Высокий уровень экспрессии PD-1/LAG-3 коррелирует с проникновением Т-клеток в меланому. Совместная блокада LAG-3 антителом против PD-1 или PD-L1 может приводить к опухолесупрессорным активностям на доклинических моделях. Например, на моделях фибросаркомы Sa1N и карцинома толстой кишки MC38 демонстрируют эффективность блокады антителами против LAG-3 и антителами против PD-1 (Woo et al., (2012) Cancer Res., 72(4):917-27).

Блокада LAG-3 также является эффективной на модели вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV). Например, PD-L1 плюс блокада LAG-3 во время хронической инфекции LCMV усиливает противовирусные ответы CD8+ Т-клеток (Blackburn et al., (2009) Nat. Immunol., 10(1): 29-37).

Таким образом, настоящее изобретение относится по меньшей мере частично к молекулам антител (например, молекулам гуманизированных антител) которые связываются с геном активации лимфоцитов 3 (LAG-3) с высокой аффинностью и специфичностью. В одном из вариантов осуществления описаны гуманизированные антитела против LAG-3, которые обладают низкой иммуногенностью. Например, выявлено, что степень риска гуманизированных антител BAP050 составляет менее 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850 или 800 в соответствии с анализами Т-клеточного эпитопа, описываемыми в настоящем описании. В других вариантах осуществления продемонстрировано, что выбранная комбинация каркасных областей, например, как продемонстрировано на фигурах 4 и 6, характеризуется определенными эффективностями продукции и свойствами связывания.

Дополнительные аспекты изобретения включают молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие молекулы антител, экспрессирующие векторы, клетки-хозяева и способы получения молекул антител. Также предоставлены иммуноконъюгаты, поли- или биспецифические молекулы и фармацевтические композиции, содержащие молекулы антител. Молекулы антитела против LAG-3, описываемые в настоящем описании, можно использовать для лечения, профилактики и/или диагностики раковых или злокачественных нарушений (например, злокачественных опухолей, таких как меланома, например, меланома на поздней стадии; рака поджелудочной железы, например, рака поджелудочной железы на поздней стадии; солидных опухолей; рака молочной железы, например, метастатической карциномы молочной железы; почечноклеточной карциномы, например, почечноклеточной карциномы на поздней стадии или метастатической почечноклеточной карциномы (MRCC), или светлоклеточной почечноклеточной карциномы), а также инфекционных заболеваний (например, гепатита, например, гепатита B; гриппа). Таким образом, в настоящем описании описаны способы детекции LAG-3, а также способы лечения различных нарушений, включая злокачественную опухоль и инфекционные заболевания, с использованием молекул антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации.

Термин "ген активации лимфоцитов 3" или "LAG-3" включает все изоформы млекопитающих, например, LAG-3 человека, виды гомологов LAG-3 человека и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с LAG-3. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности LAG-3, например, LAG-3 человека, известны в данной области, например, Triebel et al., (1990) J. Exp. Med. 171:1393-1405.

Дополнительные термины определены ниже и на всем протяжении заявки.

Как используют в настоящем описании, формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (например, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту.

Термин "или" используют в настоящем описании для обозначения и используют взаимозаменяемо с термином "и/или",

если из контекста явно не следует иное.

"Приблизительно" и "примерно", как правило, означают приемлемую степень ошибки для измеряемого количества с учетом природы или точности измерений. Иллюстративные степени ошибки находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и более конкретно в пределах 5% от данной величины или диапазона величин.

Композиции и способы по настоящему изобретению включают полипептиды и нуклеиновые кислоты, содержащие предопределенные последовательности или последовательности по существу идентичные или аналогичные им, например, последовательности по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% идентичные или выше предопределенной последовательности. В отношении аминокислотной последовательности термин "по существу идентичная" применяют в настоящем описании для обозначения первой аминокислоты, которая содержит достаточное или минимальное число аминокислотных остатков, которые являются i) идентичными или ii) консервативными заменами выровненных аминокислотных остатков во второй аминокислотной последовательности, таким образом, что первая и вторая аминокислотные последовательности могут обладать общим структурным доменом и/или общей функциональной активностью. Например, аминокислотные последовательности, которые содержат общий структурный домен, обладающий по меньшей мере приблизительно 85%, 90%. 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с эталонной последовательностью, например, последовательностью, предоставленной в настоящем описании.

В отношении нуклеотидной последовательности термин "по существу идентичная" применяют в настоящем описании для обозначения первой последовательности нуклеиновой кислоты, которая содержит достаточное или минимальное число нуклеотидов, которые являются идентичными выровненным нуклеотидам во второй последовательности нуклеиновой кислоты, таким образом, что первая и вторая нуклеотидные последовательности кодируют полипептид, обладающий общей функциональной активностью, или кодируют общий структурный домен пептида полипептид или общую

функциональную активность полипептида. Например, нуклеотидные последовательности, обладающие по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с эталонной последовательностью, например, последовательностью, предоставленной в настоящем описании.

Термин "функциональный вариант" относится к полипептидам, которые содержат по существу идентичную аминокислотную последовательность с природной последовательностью или кодируются по существу идентичной нуклеотидной последовательностью, и способны обладать одним или более видов активности природной последовательности.

Вычисления гомологии или идентичности последовательности между последовательностями (в настоящем описании термины используют взаимозаменяемо) проводят так, как указано ниже.

Для определения процента идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновой кислоты последовательности выравнивают в целях оптимального сравнения (например, можно вводить пропуски в одну или в обе первую и вторую аминокислотную последовательность или последовательность нуклеиновой кислоты для оптимального выравнивания и в целях сравнения можно не учитывать негомологичные последовательности). В предпочтительном варианте осуществления длина эталонной последовательности, выравниваемой в целях сравнения, составляет по меньшей мере 30%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, 60% и даже более предпочтительно по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислоты или положениях нуклеотида. Когда положение в первой последовательности занимает тот же аминокислотный остаток или нуклеотид как соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы являются идентичными в положении (как используют в настоящем описании "идентичность" аминокислоты или нуклеиновой кислоты являются эквивалентом "гомологии" аминокислоты или нуклеиновой кислоты).

Процент идентичности двух последовательностей зависит от

числа идентичных положений, общих для последовательностей, с учетом числа пропусков и длины каждого пропуска, который необходимо вводить для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процента идентичности двух последовательностей можно проводить с использованием математического алгоритма. В предпочтительном варианте осуществления процент идентичности двух аминокислотных последовательностей определяют с использованием алгоритма Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol., 48:444-453), который встроен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступном на http://www.gcg.com), с использованием матрицы Blossum 62 или матрицы PAM250 и штрафа за пропуск 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штрафа за продление пропуска 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В еще одном другом предпочтительном варианте осуществления процент идентичности двух нуклеотидных последовательностей определяют с использованием программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступном на http://www.gcg.com) с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и штрафа за пропуск 40, 50, 60, 70 или 80 и штрафа за продление пропуска 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Особенно предпочтительный набор параметров (и набор, который следует использовать, если не указано иное) представляет собой оценочную матрицу Blossum 62 со штрафом за пропуск 12, штрафом за продление пропуска 4 и штрафом за пропуск сдвига рамки 5.

Процент идентичности двух аминокислотных или нуклеотидных последовательностей можно определять с использованием алгоритма E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17), который встроен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за продление пропуска 12 и штрафа за пропуск 4.

Последовательности нуклеиновой кислоты и белковые последовательности, описываемые в настоящем описании, можно использовать в качестве "запрашиваемой последовательности" для проведения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других представителей семейства или родственных последовательностей. Такие поиски можно проводить с

использованием программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul et al., (1990) J. Mol. Biol., 215:403-10. Поиски нуклеотидов в BLAST можно проводить с использованием программы NBLAST, оценкой=100, длиной слова=12 с получением нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекулам нуклеиновой кислоты (SEQ ID NO: 1) по изобретению. Поиски белка в BLAST можно проводить с использованием программы XBLAST, оценки=50, длины слова=3 с получением аминокислотных последовательностей, гомологичных белковым молекулам по изобретению. Для получения выравниваний с пропусками для целей сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано у Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res., 25:3389-3402. при использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. http://www.ncbi.nlm.nih.gov.

Как используют в настоящем описании, термин "гибридизуется в условиях с низкой жесткостью, средней жесткостью, высокой жесткостью или очень высокой жесткостью" описывает условия для гибридизации и промывания. Руководство для проведения реакций гибридизации можно найти в Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, который включен посредством ссылки. Водные и неводные способы описаны в этой ссылке, и любой из них можно использовать. Конкретные условия гибридизации, на которые ссылаются в настоящем описании, являются такими, как указано ниже: 1) условия гибридизации с низкой жесткостью в 6× хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) приблизительно при 45°C с последующими двумя промываниями в 0,2×SSC, 0,1% SDS по меньшей мере при 50°C (температуру промываний можно повышать до 55°C для условий с низкой жесткостью); 2) условия гибридизации со средней жесткостью в 6× SSC приблизительно при 45°C с последующим одним или более промываний в 0,2×SSC, 0,1% SDS при 60°C; 3) условия гибридизации с высокой жесткостью в 6×SSC приблизительно при 45°C с последующим одним или более промываний в 0,2×SSC, 0,1% SDS при

65°C, и предпочтительно 4) условия гибридизации с очень высокой жесткостью представляют собой 0,5M фосфата натрия, 7% SDS при 65°C с последующим одним или более промываний при 0,2×SSC, 1% SDS при 65°C. Условия с очень высокой жесткостью (4) представляют собой предпочтительные условия и условия, которые необходимо использовать, если не указано иное.

Следует понимать, что молекулы по настоящему изобретению могут содержать дополнительные консервативные или неосновные замены аминокислот, которые не оказывают существенного эффекта на их функции.

Термин "аминокислота" предназначен включать все молекулы, независимо от того природные или синтетические, которые содержать функциональную аминогруппу и функциональную группу кислоты и способны входить в состав полимера природных аминокислот. Иллюстративные аминокислоты включают природные аминокислоты, их аналоги, производные и родственные соединения; аналоги аминокислот, содержащие различные боковые цепи, и все стереоизомеры любого из указанных выше. Как используют в настоящем описании, термин "аминокислота" включает D- или L-оптические изомеры и пептидомиметики.

"Консервативная аминокислотная замена" представляет собой замену, при которой аминокислотный остаток заменяют аминокислотным остатком, содержащим аналогичную боковую цепь. В данной области определены семейства аминокислотных остатков, содержащих аналогичные боковые цепи. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепямии (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

В настоящем описании термины "полипептид", "пептид" и "белок" (если одноцепочечный) используют взаимозаменяемо для обозначения полимеров аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может прерываться неаминокислотами. Термины также включают полимер аминокислоты, который модифицировали, например, образованием дисульфидной связи, гликозилированием, липидированием, ацетилированием, фосфорилированием или любой другой манипуляцией, такой как конъюгирование с метящим компонентом. Полипептид можно выделять из природных источников, можно получать рекомбинантными способами из эукариотического или прокариотического хозяина, или оно может являться продуктом способов синтеза.

Термины "нуклеиновая кислота," "последовательность нуклеиновой кислоты," "нуклеотидная последовательность" или "полинуклеотидная последовательность" и "полинуклеотид" используют взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов или их аналогам. Полинуклеотид может являться одноцепочечным или двухцепочечным, и в случае одноцепочечного может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды, и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид можно дополнительно модифицировать после полимеризации, таким образом, как конъюгацией с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномной ДНК, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который не встречается в природе, или являются связанным с другим полинуклеотидом в неестественном расположении.

Как используют в настоящем описании, термин "выделенный" относится к веществу, которое удаляют из его исходного или природного окружения (например, природной окружения, если он является природным). Например, природный полинуклеотид или

полипептид, содержащийся у живого животного, не являются выделенным, но определенный полинуклеотид или полипептид, отделяемый посредством вмешательства человека от некоторый или всех совместно существующих веществ в природной системе, является выделенным. Такие полинуклеотиды могут являться частью вектора, и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могут являться частью композиций, и в то же время являться выделенными, т.к. такой вектор или композиция не являются частью окружения, в котором он встречается в природе.

Различные аспекты изобретения более подробно описаны ниже. Дополнительные определения указаны на всем протяжении описания.

Молекулы антител

В одном из вариантов осуществления молекула антитела связывается с LAG-3 млекопитающего, например, человека. Например, молекула антитела специфически связывается с эпитопом, например, линейным или конформационным эпитопом, (например, эпитопом, как описано в настоящем описании) на LAG-3. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела связывается с один или более внеклеточных Ig-подобных доменов LAG-3, например, первым, вторым, третьим или четвертым внеклеточным Ig-подобным доменом LAG-3.

Как используют в настоящем описании, термин "молекула антитела" относится к белку, например, цепи иммуноглобина или его фрагменту, содержащему по меньшей мере одну последовательность вариабельного домена иммуноглобулина. Термин "молекула антитела" включает, например, моноклональное антитело (включая полноразмерное антитело, которое содержит Fc-область иммуноглобулина). В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит полноразмерное антитело или полноразмерную цепь иммуноглобина. В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит антигенсвязывающий или функциональный фрагмент полноразмерного антитела или полноразмерную цепь иммуноглобулина.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела представляет собой молекулу моноспецифического антитела и связывается с одним эпитопом. Например, молекула

моноспецифического антитела, содержащая совокупность последовательностей вариабельных доменов иммуноглобулина, каждая из которых связывается с одним и тем же эпитопом.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела представляет собой молекулу полиспецифического антител, например, она содержит совокупность последовательностей вариабельных доменов иммуноглобулина, где первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина совокупности обладает специфичностью связывания с первым эпитопом, а вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина совокупности обладает специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и тоже белке (или субъединице мультимерного белка). В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы находятся на различных антигенах, например, различных белках (или различные субъединицы мультимерного белка). В одном из вариантов осуществления молекула полиспецифического антитела содержит третий, четвертый или пятый вариабельный домен иммуноглобулина. В одном из вариантов осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела, молекулу триспецифического антитела или молекулу тетраспецифического антитела.

В одном из вариантов осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой биспецифическую молекулу антител. Биспецифическое антитело обладает специфичностью не более, чем к двум антигенам. Молекула биспецифического антитела характеризуется первой последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания с первым эпитопом, и второй последовательностью вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы

находятся на одном и том же антигене, например, одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном из вариантов осуществления первый и второй эпитопы находятся на различных антигенах, например, различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания с первым эпитопом, и последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело, обладающее специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело, обладающее специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела содержит scFv или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания с первым эпитопом, и scFv или его фрагмент, обладающий специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном из вариантов осуществления первый эпитоп локализован на LAG-3, а второй эпитоп локализован на PD-1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит диатело и одноцепочечную молекулу, а также антигенсвязывающий фрагмент антитела (например, Fab, $F(ab')_2$ и Fv). Например, молекула антитела может содержать последовательность вариабельного домена тяжелой (H) цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как VH) и

последовательность вариабельного домена легкой (L) цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем описании как VL). В одном из вариантов осуществления молекула антитела содержит или состоит из тяжелой цепи и легкой цепи (обозначаемая в настоящем описании как полуантитело. В другом примере, молекула антитела содержит последовательности вариабельных доменов двух тяжелых (H) цепей и последовательность вариабельного домена двух легких (L) цепей, таким образом формируя два антигенсвязывающих участки, таких как Fab, Fab′, $F(ab')_2$, Fc, Fd, Fd′, Fv, одноцепочечные антитела (например, scFv), антитела с одним вариабельным доменом, диатела (Dab) (бивалентные и биспецифические) и химерные(например, гуманизированные) антитела, которые можно получать модификацией целых антител или антител, синтезированных *de novo* с использованием технологий рекомбинантных ДНК. Эти функциональные фрагменты антител сохраняют способность избирательно связываться со своим соответствующим антигеном или рецептором. Антитела и фрагменты антител могут происходить из любого класса антител, включая, но, не ограничиваясь ими, IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, и из любых подклассов (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) антител. Препарат молекулы антител может быть моноклональным или поликлональным. Молекула антитела также может представлять собой антитело человека, гуманизированное, антитело с пересаженной CDR или получаемое *in vitro* антитело. Антитело может содержать константную область тяжелой цепи, выбираемую, например, из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Антитело также может содержать легкую цепь, выбираемую из, например, каппа- или лямбда-цепи. В настоящем описании термин "иммуноглобулин" (Ig) используют взаимозаменяемо с термином "антитело".

Примеры антигенсвязывающих фрагментов молекулы антитела включают: (i) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')2, бивалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH

одного плеча антитела, (v) фрагмент диатела (dAb), который состоит из домена VH; (vi) вариабельный домен антитела верблюда или камелизированный вариабельный домен; (vii) одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird et al., (1988) Science, 242:423-426 и Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883); (viii) однодоменное антитело. Эти фрагменты антител получают общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, и фрагменты подвергают скринингу на пригодность таким же способом как подвергают интактные антитела.

Термин "антитело" включает интактные молекулы, а также их функциональные фрагменты. Константные области антител можно изменять, например, подвергать мутации, модифицировать свойства антитела, (например, увеличивать или уменьшать одно или более из: связывания рецептора Fc, гликозилирования антитела, число остаток цистеина, эффекторную функцию клеток или функцию комплемента).

Антитела по настоящему изобретению также могут представлять собой однодоменные антитела. Однодоменные антитела могут включать антитела, определяющие комплементарность области которых являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, но не ограничиваются ими, антитела с тяжелой цепью, антитела, в которых естественным образом отсутствуют легкие цепи, однодоменные антитела, получаемые из общепринятых антитела с 4 цепями, конструируемые антитела и однодоменные каркасные области, отличные от каркасных областей, которые получают из антител. Однодоменные антитела могут представлять собой любые однодоменные антитела из современного уровня техники или любые однодоменные антитела в будущем. Однодоменные антитела можно получать из любого вида, включая, но, не ограничиваясь ими, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и крупный рогатый скот. По другому аспекту изобретения однодоменное антитело представляет собой природное однодоменное антитело, известное как антитело с тяжелой цепью, не содержащее легких цепей. Такие однодоменные антитела, описаны например, в WO 94/04678. Для ясности такой вариабельный домен, получаемый из антитела с тяжелой цепью, естественным образом не содержащего

легкой цепи, в настоящем описании обозначают как VHH или нанотело для отличия от общепринятого VH иммуноглобулинов, содержащих четыре цепи. Такую молекулу VHH можно получать из антител, индуцированных у видов *Camelidae*, например, у верблюда, ламы, дромадера, альпаки и гуанако. Другие виды наряду с *Camelidae* могут продуцировать антитела с тяжелой цепью, естественным образом не содержащие легкой цепи; такие VHH входят в объем изобретения.

Области VH и VL можно подразделять на области гипервариабельности, называемыми "определяющими комплементарность областями" (CDR), чередуемые с областями, которые являются более консервативными, называемыми "каркасными областями" (FR или FW). Протяженность каркасной области и CDR была точно определена рядом способов (см. Kabat E.A., et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242; Chothia C. et al., (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917, и определение AbM, используемое в программном обеспечении для моделирования антитела AbM Oxford Molecular. Как правило, см., например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel S. and Kontermann R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Как используют в настоящем описании, термины "определяющая комплементарность область" и "CDR" относятся к последовательностям аминокислот в вариабельных областях антитела, которые обеспечивают антигенную специфичность и аффинность связывания. В основном, существует три CDR в каждой вариабельной области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три CDR в каждой вариабельной области легкой цепи (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR можно определять с использованием ряда хорошо известных схем, включая схемы, описываемые Kabat et al., (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (система

нумерации "Kabat"), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (система нумерации "Chothia"). Как используют в настоящем описании, CDR, определяемые по схеме нумерации "Chothia" также в некоторых случаях обозначают как "гипервариабельные петли".

Например, по Kabat аминокислотн остатки CDR в вариабельном домене тяжелой цепи (VH) нумеруют 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3), и аминокислотные остатки CDR в вариабельном домене легкой цепи (VL) нумеруют 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3). По Chothia аминокислоты CDR в VH нумеруют 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3), и аминокислотные остатки в VL нумеруют 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) и 91-96 (LCDR3). В результате объединения определений CDR по Kabat и Chothia CDR состоят из аминокислотных остатков 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) и 95-102 (HCDR3) в VH человека и аминокислотных остатков 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) и 89-97 (LCDR3) в VL человека.

Как правило, если конкретно не указано, молекулы антитела против LAG-3 могут содержать любую комбинацию одной или более CDR по Kabat и/или гипервариабельных петель по Chothia, например, описанных в таблице 1. В одном из вариантов осуществления используют следующие ниже определения для молекулы антител против LAG-3, описанных в таблице 1: HCDR1 согласно объединенным определениям CDR по Kabat и Chothia и HCCDR 2-3 и LCCDR 1-3 согласно определению CDR по Kabat. По всем определениям каждая VH и VL, как правило, содержит три CDR и четыре FR, располагаемых от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Как используют в настоящем описании, "последовательность вариабельного домена иммуноглобулина" относится к аминокислотной последовательности, которая может образовывать структуру вариабельного домена иммуноглобулина. Например, последовательность может содержать полную или часть аминокислотной последовательности природного вариабельного домена. Например, последовательность может содержать или может не содержать один, два или более N- или C-концевых аминокислот или может содержать другие изменения, которые являются

совместимыми с образованием структуры белка.

Термин "антигенсвязывающий участок" относится к части молекулы антитела, которая содержит детерминанты, которые образуют поверхность, которая связывается с полипептидом LAG-3 или его эпитопом. В отношении белков (или миметиков белков) антигенсвязывающий участок, как правило, содержит одну или более петлей (по меньшей мере четыре аминокислоты или миметика аминокислоты), которые образуют поверхность, которая связывается с полипептидом LAG-3. Как правило, антигенсвязывающий участок молекулы антитела содержит по меньшей мере одну или две CDR и/или гипервариабельные петли или более, конкретно по меньшей мере три, четыре, пять или шесть CDR и/или гипервариабельных петель.

В настоящем описании термины "конкурирует" или "перекрестно конкурирует" используют взаимозаменяемо для обозначения способности молекулы антитела препятствовать связыванию молекулы антитела против LAG-3, например, молекулы антитела против LAG-3, предоставленной в настоящем описании, с мишенью, например, LAG-3 человека. Препятствование связыванию может быть прямым или опосредованным (например, через аллостерическую модуляцию молекулы антитела или мишени). Степень, с которой молекула антитела способна препятствовать связыванию другой молекулы антитела с мишенью, и, таким образом, можно ли говорить, что она конкурирует, можно определять с использованием анализа конкурентного связывания, например, анализа FACS, анализа ELISA или BIACORE. В некоторых вариантах осуществления анализ конкурентного связывания представляет собой количественный анализ конкурентного связывания. В некоторых вариантах осуществления считаю, что первая молекула антитела против LAG-3 конкурирует за связывание с мишенью со второй молекулой антитела против LAG-3, когда связывание первой молекулы антитела с мишенью снижается на 10% или более, например, на 20% или более, на 30% или более, на 40% или более, на 50% или более, на 55% или более, на 60% или более, на 65% или более, на 70% или более, на 75% или более, на80% или более, на85% или более, на 90% или более, на 95% или более, на 98% или более, на99% или более в

анализе конкурентного связывания (например, конкурентном анализе, описываемом в настоящем описании).

Как используют в настоящем описании, термин "эпитоп" относится к участку антигена (например, LAG-3 человека), которые специфически взаимодействуют с молекулой антител. Такие участки, обозначаемые в настоящем описании как эпитопные детерминанты, как правило, содержат или являются частью элементов, таких как боковые цепи аминокислот или боковые цепи сахаров. Эпитопную детерминанту можно определять способами, известными в данной области или описываемыми в настоящем описании, например, кристаллографией или по водородно-дейтериевому обмену. По меньшей мере один или несколько участков на молекуле антитела, которые специфически взаимодействуют с эпитопной детерминантой, как правило, локализованы в CDR. Как правило, эпитоп обладает конкретными трехмерными структурными характеристиками. Как правило, эпитоп обладаете конкретными характеристиками заряда. Некоторые эпитопы представляют собой линейные эпитопы, тогда как другие представляют собой конформационные эпитопы.

Как используют в настоящем описании, термины "моноклональное антитело" или "композиция моноклональных антител" относятся к препарату молекул антител одной молекулярной композиции. Композиция моноклональных антител обладает одной специфичностью связывания и аффинностью к конкретному эпитопу. Моноклональное антитело можно получать гибридомной технологией или способами, в которых не используют гибридомные технология (например, рекомбинантными способами).

Белок "по существу человека" представляет собой белок, который не вызывает ответ нейтрализующих антител, например, ответ антител человека против антител мыши (HAMA). HAMA может создавать трудности в ряде обстоятельств, например, если молекулу антитела вводят периодически, например, при лечении хронического или рецидивирующего состояния заболевания. Ответ HAMA может делать периодическое введение антитела потенциально неэффективным вследствие повышенного клиренса антитела из сыворотки (см., например, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)), а также вследствие возможных

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

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

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

В одном из вариантов осуществления антитело представляет собой полностью антитело человека (например, антитело, получаемое у мыши, которую генетически модифицировали для продукции антитела последовательности из иммуноглобулина человека) или не принадлежащее человеку антитело, например, антитело грызуна (мыши или крысы), козы, примата (например, обезьяны), верблюда. Предпочтительно не принадлежащее человеку антитело представляет собой антитело грызуна (антитело мыши или крысы). Способы получения антител грызуна известны в данной области.

Моноклональные антитела человека можно получать с

использованием трансгенных мышей, несущих гены иммуноглобулина человека, а не системы мыши. Спленоциты от таких трансгенных мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, используют для получения гибридомы, которая секретирует mAb человека со специфическими аффинностями к эпитопам из белка человека (см., например, Wood et al. международная заявка WO 91/00906, Kucherlapati et al. публикация PCT WO 91/10741; Lonberg et al. международная заявка WO 92/03918; Kay et al. международная заявка 92/03917; Lonberg N. et al., 1994 Nature, 368:856-859; Green L.L. et al., 1994 Nature Genet., 7:13-21; Morrison S.L. et al., 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855; Bruggeman et al., 1993 Year. Immunol., 7:33-40; Tuaillon et al., 1993 PNAS, 90:3720-3724; Bruggeman et al., 1991 Eur. J. Immunol., 21:1323-1326).

Антитело может представлять собой антитело, в котором вариабельная область или ее часть, например, CDR, получают у не принадлежащего человеку организма, например, крысы или мыши. В изобретение входят химерные, антитела с пересаженной CDR и гуманизированные антитела. В изобретение входят антитела, получаемые у не принадлежащего человеку организма, например, крысы или мыши, а затем модифицируемые, например, в вариабельной каркасной области или константной области, для уменьшения антигенности у человека.

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

Гуманизированное антитело или антитело с пересаженной CDR содержит по меньшей мере одну или две, но, как правило, все три CDR реципиента (тяжелой и/или легкой цепей иммуноглобулина), которые заменили CDR донора. В антителе можно заменять по меньшей мере участок не принадлежащей человеку CDR или только некоторые из CDR можно заменять не принадлежащими человеку CDR. Необходимо только заменять число CDR, необходимых для связывания гуманизированного антитела с LAG-3. Предпочтительно донор представляет собой антитело грызуна, например, антитело крысы или мыши, и реципиент представляют собой каркас человека или консенсусный каркас человека. Как правило, иммуноглобулин, предоставляющий CDR, называют "донором", а иммуноглобулин, предоставляющий каркас, называют "акцептором". В одном из вариантов осуществления иммуноглобулин-донор не принадлежит человеку (например, принадлежит грызуну). Акцепторный каркас представляет собой природный каркас (например, человека) или консенсусный каркас или последовательность приблизительно на 85% или более, предпочтительно 90%, 95%, 99% или более идентичную ему.

Как используют в настоящем описании, термин "консенсусная последовательность" относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см., например, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе белков каждое положение в консенсусной последовательность занято аминокислотой, встречающейся наиболее часто в положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются с равной частотой, любая из них может входить в консенсусную последовательность. "Консенсусный каркас" относится к каркасной области в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

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

Гуманизированные антитела или антитела с пересаженной CDR можно получать пересадкой CDR или заменой CDR, где можно заменять одну, две или все CDR цепи иммуноглобулина. См., например, патент США 5225539; Jones et al., 1986 Nature, 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988 Science, 239:1534; Beidler et al., 1988 J. Immunol., 141:4053-4060; Winter US 5225539, содержание которых явно включено в настоящее описание посредством ссылки. Winter описывает способ пересадки CDR, который можно использовать для получения гуманизированных антител по настоящему изобретению (патентная заявка UK GB 2188638A, зарегистрированная 26 марта 1987 года; Winter US 5225539), содержание которой явно включено посредством ссылки.

Также в объем изобретения входят гуманизированные антитела, в которых заменяли, удаляли или добавляли конкретные аминокислоты. Критерии отбора аминокислот из донора описаны в US 5585089, например, колонках 12-16 US 5585089, например, колонках 12-16 US 5585089, содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки. Другие способы гуманизации антител описаны у Padlan et al. EP 519596 A1, опубликованной 23 декабря 1992 года.

Молекула антитела может представлять собой одноцепочечное антитело. Можно конструировать одноцепочечное антитело (scFV) (см., например, Colcher, D. *et al.*, (1999) Ann. NY Acad. Sci., 880:263-80; и Reiter Y. (1996) Clin. Cancer. Res., 2:245-52). Одноцепочечные антитело можно подвергать димеризации или мультимеризации с получением поливалентных антител, обладающих специфичностями к различным эпитопам одного и того же белка-мишени.

В других вариантах осуществления молекула антитела содержит константную область тяжелой цепи, выбираемую, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбираемой, например, из константных областей тяжелой цепи (например, человека) IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В другом варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой цепи выбираемую, например, из константных областей легкой цепи (например, человека) каппа-цепи или лямбда-цепи. Константную область можно

изменять, например, подвергать мутации, модифицировать свойства антитела (например, для повышения или снижения одного или более из: связывания рецептора Fc, гликозилирования антитела, числа остатков цистеина, эффекторной функции клетки и/или функции комплемента). В одном из вариантов осуществления антитело обладает эффекторной функцией и может фиксировать комплемент. В других вариантах осуществления антитело не рекрутирует эффекторные клетки или не фиксирует комплемент. В другом варианте осуществления антитело обладает сниженной способностью или не обладает способностью связывания с рецептором Fc. Например, оно представляет собой изотип или подтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывания с рецептором Fc, например, оно содержит мутировавшую связывающую рецептор Fc область, или удаленную такая область удалена.

Способы изменения константной области антитела известны в данной области. Антитела с изменений функцией, например, измененной аффинностью к эффекторному лиганду, такому как FcR на клетке или компонент C1 комплемента, можно получать заменой по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константном участке антитела другим остатком (см., например, EP 388151 A1, патент США № 5624821 и патент США № 5648260, содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки). Можно описать аналогичный тип изменений, который при применении к иммуноглобулину мыши или другого вида снижает или устраняет эти функции.

Молекулу антитела можно дериватизировать или связывать с другой функциональной молекулой (например, другим пептидом или белком). Как используют в настоящем описании, "дериватизированная" молекула антитела представляет собой антитело, которое модифицировали. Способы дериватизации включают, но не ограничиваются ими, добавление флуоресцентной группы, радионуклеотида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Таким образом, молекулы антител по изобретению предназначены включать дериватизированные и иным образом модифицированные формы антител, описываемых в настоящем описании, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекулу

антитела можно функционально связывать (посредством химического связывания, генетического слияния, нековалентного связывания или иным образом) с одной или более других молекулярных структур, таких как другое антитело (например, биспецифическое антитело или диатело), детектируемое средство, цитотоксическое средство, фармацевтическое средство и/или белок или пептид, которые может опосредовать связывание антитела или участка антитела с другой молекулой (такой как сердцевинная область стрептавидина или полигистидиновая метка).

Один из типов дериватизированной молекулы антитела получают поперечным связыванием двух или более антител (одного и того же типа или различных типов, например, для получения биспецифических антител). Подходящие кросслинкеры включают кросслинкеры, которые являются гетеробифункциональными, содержащими две отличные реакционноспособные группы, разделенные подходящим спейсером (например, сложным *мета*-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидо-эфиром), или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры являются доступными от Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

Пригодные детектируемые средства, с которыми молекулу антитела по изобретению можно дериватизировать (или метить), выключают флуоресцентные соединения, различные ферменты, простетические группы, люминесцентные вещества, биолюминесцентные вещества, флуоресцентные излучающие атомы металлов, например, европий (Eu) и другие лантаниды, и радиоактивные вещества (описываемые ниже). Иллюстративные флуоресцентные детектируемые средства включают флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, 5-диметиламин-1-нафталенсульфонилхлорид, фикоэритрин и т.п. Антитело также можно дериватизировать с детектируемыми ферментами, такими как щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена, β-галактозидаза, ацетилхолинэстераза, глюкозооксидаза и т.п. Когда антитело дериватизируют с детектируемым ферментом, его детектируют путем добавления дополнительных реагентов, которые фермент использует для образования детектируемого продукта реакции. Например, когда

содержится детектируем средство пероксидаза хрена, добавление пероксида водорода и диаминобензидина приводит к окрашенному продукту реакции, который являются детектируемым. Молекулу антитела также можно дериватизировать с простетической группой (например, стрептавидином/биотином и авидином/биотином). Например, антитело можно дериватизировать с биотином и детектировать путем непрямого измерения связывания авидина или стрептавидина. Примеры подходящих флуоресцентных веществ включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламинфлуоресцеин, данзилхлорид или фикоэритрин, пример люминесцентного вещества включает люминол, и примеры биолюминесцентных веществ включают люциферазу, люциферин и экворин.

Меченую молекулу антитела можно использовать, например, диагностически и/или экспериментально в ряде ситуаций, включая (i) для выделения определенного антигена стандартными способами, такими как аффинная хроматография или иммунопреципитация; (ii) для детекции определенного антигена (например, в клеточном лизате или клеточном супернатанте) для оценки относительной величины и характера экспрессии белка; (iii) для мониторинга уровней белка в ткани в качестве части процедуры клинического тестирования, например, для определения эффективности данной схемы лечения.

Молекулы антител можно конъюгировать с другой молекулярной структурой, как правило, меткой или терапевтическим (например, цитотоксическим или цитостатическим) средством или группой. Радиоактивные изотопы можно использовать для диагностических или терапевтических применений. Радиоактивные изотопы, которые можно связывать с антителами против PSMA включают, но не ограничиваются ими, α-, β- или γ-излучатели или β- и γ-излучатели. Такие радиоактивные изотопы включают, но не ограничиваются ими, йод (^{131}I или ^{125}I), иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодимий, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi), индий (^{111}In), технеций (^{99} mTc), фосфор (^{32}P), родий (^{188}Rh), серу (^{35}S), углерод (^{14}C), тритий (^{3}H), хром

(^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co или ^{58}Co), железо (^{59}Fe), селен (^{75}Se) или галий (^{67}Ga). Радиоактивные изотопы, пригодные в качестве терапевтических средств, включают иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодимий, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi) и родий (^{188}Rh). Радиоактивные изотопы, пригодные в качестве меток, например, для применения в диагностике, включают йод (^{131}I или ^{125}I), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), углерод (^{14}C) и тритий (^{3}H) или один или более из терапевтических изотопов, перечисленных выше.

Изобретение относится к радиоактивно меченым молекулам антител и способам их мечения. В одном из вариантов осуществления описан способ мечения молекулы антитела. Способ включает приведение молекулы антитела в контакт с хелатирующим средством, с получением, таким образом, конъюгированного антитела. Конъюгированное антитело радиоактивно метят радиоактивным изотопом, например, ^{111}индием, ^{90}иттрием и ^{177}лютецием с получением, таким образом, меченой молекулы антитела.

Как обсуждается выше, молекулу антитела можно конъюгировать с терапевтическим средством. Терапевтически активные радиоактивные изотопы уже были упомянуты. Примеры других терапевтических средств включают таксол, цитохалазин B, грамицидин D, бромистий этидий, эметин, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, доксорубицин, даунорубицин, дигидроксиантрацендион, митоксантрон, митрамицин, актиномицин D, 1-дегидротестостерон, глюкокортикоиды, прокаин, тетракаин, лидокаин, пропранолол, пуромицин, майтанзиноиды, например, майтанзинол (см. патент США № 5208020), CC-1065 (см. патенты США № 5475092, 5585499, 5846545) и их аналоги или гомологи. Терапевтические средства включают, но не ограничиваются ими, антиметаболиты (например, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, 5-фторурацилдекарбазин), алкилирующие средства (например, мехлоретамин, тиопеа хлорамбуцил, CC-1065, мелфалан, кармустин (BSNU) и ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфан, дибромманнит, стрептозотоцин, митомицин C и *цис*-дихлордиамин платины (II) (DDP) цисплатин),

антрациклины (например, даунорубицин (ранее известный как дауномицин) и доксорубицин), антибиотики (например, дактиномицин (ранее известный каку актиномицин), блеомицин, митрамицин и антрамицин (AMC)) и антимитотические средства (например, винкристин, винбластин, таксол и майтанзиноиды).

В одном из аспектов изобретение относится к способу предоставления связывающей мишень молекулы, которая специфически связывается с рецептором LAG-3. Например, связывающая мишень молекула представляет собой молекулу антител. Способ включает: предоставление белка-мишень, который содержит по меньшей мере участок не принадлежащего человеку белка, где участок является гомологичным (по меньшей мере на 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% идентичным) соответствующему участку белка-мишени человека, но отличается по меньшей мере одной аминокислотой (например, по меньшей мере одной, двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью или девятью аминокислотами); получение молекулы антитела, которая специфически связывается с антигеном, и оценку эффективности модуляции активности белка-мишени связывающим средством. Способ может дополнительно содержать введение связывающего средства (например, молекулы антител) или производного (например, молекулы гуманизированного антитела) являющемуся человеком индивидууму.

Настоящее изобретение относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей указанную выше молекулу антитела, векторы и их клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, но не ограничивается ими, РНК, геномную ДНК и кДНК.

В определенных вариантах осуществления молекула антитела представляет собой полиспецифическую (например, биспецифическую или триспецифическую) молекулу антитела. Протоколы получения биспецифических или гетеродимерных молекул антител известны в данной области, включая, но, не ограничиваясь ими, например, подход "выступ-во-впадину", описанный, например, в US 5731168; спаривание Fc, опосредуемое электростатическим взаимодействием, как описано, например, в WO 09/089004, WO 06/106905 и WO

2010/129304; образование гетеродимеров технологией конструируемых доменов стандартного обмена (SEED), как описано, например, в WO 07/110205; замена плеча Fab, как описано, например, в WO 08/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867; двойной конъюгат антитела, например, путем перекрестного связывания антитела с получением биспецифической структуры с использованием гетеробифункционального реагента, содержащего реакционноспособную аминогруппу и реакционноспособную сульфгидрильную группу, как описано, например, в US 4433059; детерминанты биспецифического антитела, получаемые рекомбинацией полу антител (пар тяжелая-легкая цепь или Fab) из различных антител через цикл восстановления и окисления дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями, как описано, например, в US 4444878; трифункциональные антитела, например, три фрагмента Fab', перекрестно связанные через реакционноспособные сульфгидрильные группы, как описано, например, в US5273743; биосинтетические связывающие белки, например, пару scFv, перекрестно связанную через С-концевые хвосты, предпочтительно химическим перекрестным связыванием через реакционноспособные дисульфидные или аминогруппы, как описано, например, в US5534254; бифункциональные антитела, например, фрагменты Fab с различной специфичностью связывания, димеризированных через лейциновые застежки (например, c-fos и c-jun), которые содержат замененный константный домен, как описано, например, в US5582996; биспецифические и олигоспецифические моно- и олиговалентные рецепторы, например, области VH-CH1 двух антител (двух фрагментов Fab), связанных через полипептидный спейсер между областью CH1 одного антитела и областью VH другого антитела, как правило, со связанными легкими цепями, как описано, например, в US5591828; биспецифические конъюгаты ДНК-антитело, например, перекрестное связывание антител или фрагментов Fab через двухцепочечную часть ДНК, как описано, например, в US5635602; биспецифические слитые белки, например, экспрессирующая конструкция, содержащая два scFv с гидрофильным спиральным пептидным линкером между ним и полной константной областью, как описано, например, в US5637481; поливалентные и

полиспецифические связывающие белки, например, димер полипептидов, содержащих первый домен со связывающей областью вариабельной области тяжелой цепи Ig и второй домен со связывающей областью вариабельной области легкой цепи Ig, как правило, называемые диателами (структуры высшего порядка также включают получение биспецифических, триспецифических или тетраспецифических молекул, как описано, например, в US5837242; конструкции миниантитела со связанными цепями VL и VH, дополнительно соединенными с пептидными спенсерами с шарнирной областью и областью CH3 антитела, которые можно димеризовать с получением биспецифических/поливалентных молекул, как описано, например, в US5837821; домены VH и VL, связанные с коротким пептидным линкером (например, 5 или 10 аминокислотами) или без линкера в любой ориентации, которые могут образовывать димеры с образованием биспецифических диател; тримеры и тетрамеры, как описано, например, в US5844094; нить доменов VH (или доменов VL у представителей семейства), соединенных пептидными связями с перекрестно сшиваемыми группами на C-конце, дополнительно связанном с доменами VL с образованием серии FV (или scFv), как описано, например, в US5864019, и одноцепочечные связывающие полипептиды с доменом VH и VL, связанным через пептидный линкер, объединяют в поливалентные структуры путем нековалентного или химического перекрестного связывания с образованием, например, гомобивалентных, гетеробивалентных, трехвалентных и четырехвалентных структур с использованием формата типа scFV или диателo, как описано, например, в US5869620. Дополнительные иллюстративные полиспецифические и биспецифические молекулы и способы их получения можно найти, например, в US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1,

US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. Содержание указанных выше заявок, на которые приводятся ссылки, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

В других вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 (например, молекула моноспецифического, биспецифического или полиспецифического антитела) являются ковалентно связанной, например, слитой с другим партнером, например, белком, например, одним, двумя или более цитокинами, например, в виде слитой молекулы, например, слитого белка. В других вариантах осуществления слитая молекула содержит один или более белков, например, один, два или более цитокинов. В одном из вариантов осуществления цитокин представляет собой интерлейкин (IL), выбираемый из одного, двух, трех или более IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 или IL-21. В одном из вариантов осуществления молекула биспецифического антитела обладает первой специфичностью связывания с первой мишенью (например, с LAG-3), второй специфичностью связывания со второй мишенью (например, PD-1, TIM-3 или PD-L1) и необязательно являются связанной с доменом интерлейкина (например, IL-12), например, полноразмерным IL-12 или его участком.

"Слитый белок" и "слитый полипептид" относятся к полипептиду, содержащему по меньшей мере два участка ковалентно связанных друг с другом, где каждый из участков представляет собой полипептид, обладающий различным свойством. Свойство может представлять собой биологическое свойство, такое как активность

in vitro или *in vivo*. Свойство также может представлять собой простое химическое или физическое свойство, такое как связывание с молекулой-мишенью, катализ реакции и т.д. Два участка могут быть связаны непосредственно одной пептидной связью или через пептидный линкер, но находятся в рамке считывания друг с другом.

Настоящее изобретение относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей указанные выше молекулы антител, векторы и их клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает, но не ограничивается ими, РНК, геномную ДНК и кДНК.

Иллюстративные молекулы антител против LAG-3

В определенных вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбираемую из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 286; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 12.

В других вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбираемую из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 286; аминокислотную последовательность VHCDR2 SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 SEQ ID NO: 13, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 14 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 15.

В вариантах осуществления указанных выше молекул антител VHCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления VHCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В других вариантах

осуществления VHCDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286.

В вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную (FW) область, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 или 221 или аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90% ей идентичную, или содержащую не более, чем две замены, вставки или делеции аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 или 221.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 или 221.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую по меньшей мере две, три или четыре каркасные области, содержащие аминокислотные последовательности любой из SEQ ID NO: 187, 190, 194, 196, 198, 202, 206, 208, 210, 212, 217, 219 или 221.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат аминокислотную последовательность VHFW1 SEQ ID NO: 187, 190, 194 или 196, аминокислотную последовательность VHFW2 SEQ ID NO: 198, 202, 206 или 208 и аминокислотную последовательность VHFW3 SEQ ID NO: 210, 212, 217 или 219, и необязательно дополнительно содержащую аминокислотную последовательность VHFW4 SEQ ID NO: 221.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 или 271 или аминокислотную последовательность по меньшей мере на 90%

идентичную ей, или содержащую не более, чем две замены, вставки или делеции аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью любой из 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 или 271.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере одну каркасную область, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 или 271.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере две, три или четыре каркасные области, содержащие аминокислотные последовательности любой из SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 244, 246, 248, 252, 255, 259, 261, 265, 267, 269 или 271.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат аминокислотную последовательность VLFW1 SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236 или 2385, аминокислотную последовательность VLFW2 SEQ ID NO: 240, 244, 246 или 248 и аминокислотную последовательность VLFW3 SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267 или 269, и необязательно дополнительно содержащую аминокислотную последовательность VLFW4 SEQ ID NO: 271.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 85% идентичной любой из ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104 или 108.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104 или 108.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 85%

идентичной любой из ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92 или 96.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92 или 96.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 100.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102 или SEQ ID NO: 113.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 90.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 44.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 48.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 104, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 104, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 104, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 104, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 108, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 или SEQ ID NO: 8, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72 или SEQ ID NO: 8, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 80 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 88.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или SEQ ID NO: 100, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 104, и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 106, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 106, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 106, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 106, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70 или SEQ ID NO: 110, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74 или SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74 или SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 82, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 или SEQ ID NO: 102, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 106, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 122, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 134, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител выбирают из фрагмент Fab, F(ab')2, Fv или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи, выбираемую из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область легкой цепи, выбираемую из константных областей легкой цепи каппа- или лямбда-цепи.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG4 человека с мутацией в положении 228 в соответствии с нумерацией EU или положении 108 SEQ ID NO: 275 или 277 и константную область легкой каппа-цепи.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG4 человека с мутацией серина до пролина в положении 228 в соответствии с нумерацией EU или положении 108 SEQ ID NO: 275 или 277 и константную область легкой каппа-цепи.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией аспарагина до аланин в положении 297 в соответствии с нумерацией EU или положении 180 SEQ ID NO: 279 и константную область легкой каппа-цепи.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией аспартата до аланина в положении 265 в соответствии с нумерацией EU или положении 148, и мутацией пролина до аланина в положении 329 в соответствии с нумерацией EU или положении 212 SEQ ID NO: 280 и константную область легкой каппа-цепи.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител содержат константную область тяжелой цепи IgG1 человека с мутацией лейцина до аланина в положении 234 в соответствии с нумерацией EU или положении 117 и мутацией лейцина до аланина в

положении 235 в соответствии с нумерацией EU или положении 118 SEQ ID NO: 281 и константную область легкой каппа-цепи.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител способны связываться с LAG-3 человека с константой диссоциации (K_D) менее чем приблизительно 0,2 нМ.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с LAG-3 человека с K_D менее чем приблизительно 0,2 нМ, 0,15 нМ, 0,1 нМ, 0,05 нМ или 0,02 нМ, например, приблизительно от 0,05 нМ до 0,15 нМ, например, приблизительно 0,11 нМ, например, как измеряют способом Biacore.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с LAG-3 яванского макака с K_D менее чем приблизительно 0,2 нМ, 0,15 нМ, 0,1 нМ, 0,05 нМ или 0,02 нМ, например, приблизительно от 0,05 нМ до 0,15 нМ, например, как измеряют способом Biacore.

В определенных вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с LAG-3 человека и LAG-3 яванского макака с аналогичной K_D, например, в диапазоне нМ, например, как измеряют способом Biacore. В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются со слитым белком LAG-3-Ig человека с K_D менее чем приблизительно 0,5 нМ, 0,2 нМ, 0,1 нМ, 0,05 нМ, 0,025 нМ или 0,01 нМ, например, как измеряют ELISA.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с клетками CHO, которые экспрессируют LAG-3 человека (например, трансфицированными LAG-3 клетками CHO) с K_D менее чем приблизительно 4 нМ, 2,5 нМ, 2 нМ, 1,5 нМ, 1 нМ, 0,75 нМ, 0,5 нМ, 0,4 нМ, 0,3 нМ, 0,2 нМ, 0,1 нМ или 0,05 нМ, например, приблизительно 2,3, 1,92 нМ или приблизительно 0,2 нМ, например, как измеряют анализом FACS.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с Т-клетками человека с K_D менее чем приблизительно 0,5 нМ, 0,4 нМ, 0,3 нМ, 0,2 нМ, 0,1 нМ или 0,05 нМ, например, приблизительно 0,26 нМ, например, как измеряют анализом FACS.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы

антител связываются с клетки, которые экспрессируют LAG-3 (например, экспрессирующими LAG-3 человека клетками 300.19) с K_D менее чем приблизительно 20 нМ, 15 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 2 нМ или 1 нМ, например, приблизительно 13,6 нМ, например, как измеряют анализом FACS.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с клетками, которые экспрессируют LAG-3 макака-резус (например, клетками, трансфицированными LAG-3 макака-резус) с K_D менее чем приблизительно 15 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 2 нМ или 1 нМ, например, приблизительно 8,03 нМ, например, как измеряют анализом FACS.

В определенных вариантах осуществления указанные выше молекулы антител не дают перекрестных реакций с LAG-3 мыши. В некоторых вариантах осуществления указанные выше антитела не дают перекрестных реакций с LAG-3 крысы. В других вариантах осуществления указанные выше антитела не дают перекрестных реакций с LAG-3 макака-резус. В некоторых вариантах осуществления указанные выше антитела не дают перекрестных реакций с LAG-3 крысы. Например, перекрестная реактивность можно измерять способом Biacore или анализом связывания с использованием клеток, которые экспрессируют LAG-3 (например, экспрессирующих LAG-3 человека клеток 300.19).

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с внеклеточным Ig-подобным доменом LAG-3 (например, LAG-3 человека), например, любым из домена 1 (D1), домена 2 (D2), домена 3 (D3) или домена 4 (D4). В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с одним или более аминокислотных остатков в D1. В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител не связываются с дополнительной петлей D1 или ее фрагментом (например, как измеряют способом Biacore или способом FACS). В некоторых вариантах осуществления указанные выше антитела не связываются с D2. В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с D1 и D2. В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с одним или более аминокислотных остатка в

D1 и/или D2, которые связываются с молекулой MHC II класса. В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител способны уменьшать связывание LAG-3 с молекулой основного комплекса гистосовместимости (MHC) II класса или клеткой, которая экспрессирует молекулу MHC II класса. В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител снижают (например, блокируют) связывание LAG-3-Ig с молекулой MHC II класса, например, на клетках Raji или клетках Daudi с IC_{50} менее приблизительно 10 нМ, 8 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ или 0,5 нМ, например, приблизительно от 8 нМ и приблизительно до 10 нМ или приблизительно от 2 нМ и приблизительно до 3 нМ, например, приблизительно 5,5 нМ или приблизительно 2,3 нМ.

В других вариантах осуществления указанные выше молекулы антител способны усиливать антигенспецифический Т-клеточный ответ.

В вариантах осуществления молекула антитела представляет собой молекулу моноспецифического антитела или молекулу биспецифического антитела. В вариантах осуществления молекула антитела обладает первой специфичностью связывания с LAG-3 и второй специфичностью связывания с PD-1, TIM-3, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5), PD-L1 или PD-L2. В вариантах осуществления молекула антитела содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела, например, полуантитело или антигенсвязывающий фрагмент полуантитела.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител повышают экспрессию IL-2 клетками, активированными стафилококковым энтеротоксином B (SEB) (например, при 25 мкг/мл) по меньшей мере приблизительно в 2, 3, 4, 5 раз, например, приблизительно от 2 до 3 раз по сравнению с экспрессией IL-2, когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, как измеряют в анализе активации Т-клеток SEB или анализе *ex vivo* с цельной кровью человека.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител повышают экспрессию IFN-γ Т-клетками, стимулированными антителом против CD3 (например, при 0,1 мкг/мл) по меньшей мере

приблизительно в 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 раз, например, приблизительно от 0,9 до 5,1 раз, например, приблизительно в 3 раза по сравнению с экспрессией IFN-γ, когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, как измеряют в анализе активности IFN-γ.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител повышают экспрессию IFN-γ Т-клетками, активированными SEB (например, при 3 пг/мл) по меньшей мере приблизительно в 2, 3, 4, 5 раз, например, приблизительно от 1,2 до 2 раз, например, приблизительно в 1,6 раз по сравнению с экспрессией IFN-γ, когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, как измеряют в анализе активности IFN-γ.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител не повышают экспрессию IL-2 или IFN-γ без активации рецептора Т-клеток (например, в отсутствие SEB).

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител повышают экспрессию IFN-γ Т-клетками, активированными пептидом CMV по меньшей мере приблизительно в 2, 3, 4, 5 раз, например, приблизительно от 1,1 до 1,7 раз, например, приблизительно в 1,4 раз, по сравнению с экспрессией IFN-γ, когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, как измеряют в анализе активности IFN-γ. В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител повышают пролиферацию $CD8^+$ Т-клеток, активированных пептидом CMV, по меньшей мере приблизительно в 1, 2, 3, 4, 5 раз, например, приблизительно в 1,5 раз по сравнению с пролиферацией $CD8^+$ Т-клеток, когда используют изотипический контроль (например, IgG4), например, как измеряют по процентному содержание CD8+ Т-клеток, которые прошли по меньшей мере через n (например, n=2 или 4) клеточных делений.

В определенных вариантах осуществления Cmax указанных выше молекул антител составляет приблизительно от 50 мкг/мл и приблизительно до 400 мкг/мл, приблизительно от 100 мкг/мл и приблизительно до 350 мкг/мл, приблизительно от 150 мкг/мл и

приблизительно до 300 мкг/мл или приблизительно от 200 мкг/мл и приблизительно до 250 мкг/мл, например, приблизительно 166 мкг/мл, например, как измеряют у животного.

В определенных вариантах осуществления $T_{1/2}$ указанных выше молекул антител составляет приблизительно от 50 часов и приблизительно до 400 часов, приблизительно от 100 часов и приблизительно до 350 часов, приблизительно от 150 часов и приблизительно до 300 часов или приблизительно от 200 часов и приблизительно до 250 часов, например, приблизительно 231,9 часов, например, как измеряют у животного.

В некоторых вариантах осуществления указанные выше молекулы антител связываются с LAG-3 с Kd ниже 5×10^{-4}, 1×10^{4}, 5×10^{5} или 1×10^{5} сек$^{-1}$, например, приблизительно 7×10^{5} сек$^{-1}$, например, как измеряют способом Biacore. В некоторых вариантах осуществления указанные выше антитела связываются с LAG-3 с Ka быстрее чем 1×10^{4}, 5×10^{4}, 1×10^{5}, 5×10^{5} или 1×10^{6} М$^{-1}$ сек$^{-1}$, например, приблизительно $6,41\times10^{5}$ М$^{-1}$ сек$^{-1}$, например, как измеряют способом Biacore.

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

В одном из вариантов осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует вариабельную область тяжелой цепи или вариабельную область легкой цепи антитела или то и другое любой из указанных выше молекул антител.

В одном из вариантов осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует CDR тяжелой цепи 1-3, где указанная нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 140-144, 151-155, 162-166, 173-177, 184-186 или 287.

В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота кодирует CDR легкой цепи 1-3, где указанная нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 145-150, 156-161, 167-172 или 178-183.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность,

кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность является по меньшей мере на 85% идентичной любой из ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132 или 133.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 9, 29, 65, 69, 73, 77, 81, 101, 105, 109, 112, 121, 124, 125, 132 или 133.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность является по меньшей мере на 85% идентичной любой из ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135 или 136.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 19, 31, 67, 71, 75, 79, 83, 103, 107, 111, 114, 123, 126, 127, 135 или 136.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен легкой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность является по меньшей мере на 85% идентичной любой из ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129 или 137.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариабельный домен легкой цепи, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 85, 89, 93, 97, 115, 118, 128, 129 или 137.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь, где указанная нуклеотидная

последовательность является по меньшей мере на 85% идентичной любой из ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138 или 139.

В других вариантах осуществления указанная выше нуклеиновая кислота дополнительно содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь, где указанная нуклеотидная последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 87, 91, 95, 99, 117, 120, 130, 131, 138 или 139.

Определенные варианты осуществления относятся к одному или более экспрессирующих векторов и клеток-хозяев, содержащих указанные выше нуклеиновые кислоты.

Также предоставлен способ получения молекулы антитела или его фрагмента, включающий культивирование клетки-хозяина, как описано в настоящем описании, в условиях, подходящих для экспрессии гена.

Фармацевтические композиции и наборы

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композициям, например, фармацевтически приемлемым композициям, которые содержат молекулу антитела, описываемую в настоящем описании, формулируемым совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Как используют в настоящем описании, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, диспергирующие среды, изотонические и замедляющие всасывание средства и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может являться подходящим для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, ректального, спинального или эпидермального введения (например, посредством инъекции или инфузии).

Композиции по настоящему изобретению может находиться в ряде форм. Они включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, инъецируемые и инфузионные растворы), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Характерные предпочтительные композиции находятся в форме инъецируемых или инфузионных растворов. Предпочтительный способ

введения являются парентеральным (например, внутривенным, подкожным, интраперитонеальным, внутримышечным). В предпочтительном варианте осуществления антитело вводят посредством внутривенной инфузии или инъекции. В другом предпочтительном варианте осуществления антитело вводят посредством внутримышечной или подкожной инъекции.

Как используют в настоящем описании фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, посредством инъекции и включают без ограничения внутривенную, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриглазные, внутрисердечные, интрадермальные, интраперитонеальные, транстрахеальные, подкожные, внутрикожные, внутрисуставные, подкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные, эпидуральные и интрастернальные инъекцию и инфузию.

Терапевтические композиции, как правило, должны являться стерильными и стабильными в условиях получения и хранения. Композицию можно формулировать в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации антитела. Стерильные инъецируемые растворы можно получать введением активного соединения (т.е., антитела или фрагмента антитела) в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают введением активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную диспергирующую среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше ингредиентов. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъецируемых растворов предпочтительные способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, которая обеспечивает порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерилизованного фильтрованием его раствора. Подходящую текучесть раствора можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин,

путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Пролонгированное всасывание инъецируемых композиций можно получать введением в композицию средства, которое замедляет всасывание, например, соли моностеарата и желатин.

Молекулы антител можно вводить рядом известных в данной области способов, хотя для многих терапевтических применений предпочтительный путь/способ введения представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью более чем 20 мг/мин, например, 20-40 мг/мин и предпочтительно более или равной 40 мг/мин с получением дозы приблизительно от 35 до 440 мг/м^2, предпочтительно приблизительно от 70 до 310 мг/м^2 и более предпочтительно приблизительно от 110 до 130 мг/м^2. В другом варианте осуществления молекулу антитела вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью менее чем 10 мг/мин; предпочтительно менее или равной 5 мг/мин с получением дозы приблизительно от 1 до 100 мг/м^2, предпочтительно приблизительно от 5 до 50 мг/м^2, приблизительно от 7 до 25 мг/м^2 и более предпочтительно приблизительно 10 мг/м^2. Как будет понятно специалисту в данной области путь и/или способ введения изменяется в зависимости от желаемых результатов. В определенных вариантах осуществления активное соединение можно получать с носителем, который защищает соединение от быстрого высвобождения, таким как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразрушаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевую кислоту, коллаген, полиортоэфиры и полимолочную кислоту. Многие способы получения таких составов запатентованы или, как правило, известны специалистам в данной области. См., например, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или

усвояемым пищевым носителем. Соединение (и при желании другие ингредиенты) также можно заключать в капсулу с твердой или мягкой желатиновой оболочкой, прессовать в таблетки или вводить непосредственно в пищу индивидуума. Для перорального терапевтического введения соединения можно объединять с эксципиентами и использовать в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, капсул-имплантатов и т.п. Для введения соединения по изобретению другим путем, отличным от парентерального введения, необходимым может являться покрытие соединения или совместное введение соединения с веществом для предотвращения его инактивации. Терапевтические композиции также можно вводить с использованием медицинских устройств, известных в данной области.

Режимы дозирования регулируют для обеспечения желаемого оптимального ответа (например, терапевтического ответа). Например, можно вводить одни болюс, можно вводить несколько дробных доз в течение времени или дозу можно пропорционально снижать или повышать, на что указывает необходимость терапевтической ситуации. Особенно предпочтительно формулировать парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозирования. Как используют в настоящем описании, стандартная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящих в качестве разовых доз для индивидуумов, подлежащих лечению; каждая единица содержит определенное количество активного соединения, рассчитываемого для оказания желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Требования к стандартным лекарственным формам по изобретению определяются и непосредственно зависят от (a) уникальных характеристик активного соединения и конкурентного терапевтического эффекта, который необходимо получать, и (b) ограничений, существующих в данной области составления такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов.

Иллюстративный неограничивающий диапазон терапевтически или профилактически эффективного количества молекулы антитела

составляет 0,1-30 мг/кг, более предпочтительно 1-25 мг/кг. Специалист в данной области может определять дозы и схемы лечения молекулой антитела против LAG-3. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят посредством инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе приблизительно от 1 до 40 мг/кг, например, от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг, от 1 до 10 мг/кг, от 5 до 15 мг/кг, от 10 до 20 мг/кг, от 15 до 25 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг. Схема дозирования может изменяться, например, от одного раза в неделю до одного раза каждые 2, 3 или 4 недели. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно от 10 до 20 мг/кг один раз в две недели. Молекула антитела можно вводить посредством внутривенной инфузии со скоростью более 20 мг/мин, например, 20-40 мг/мин и предпочтительно более или равной 40 мг/мин с получением дозы приблизительно от 35 до 440 мг/м^2, предпочтительно приблизительно от 70 до 310 мг/м^2 и более предпочтительно приблизительно от 110 до 130 мг/м^2. В вариантах осуществления скорость инфузии приблизительно от 110 до 130 мг/м^2 обеспечивает уровень приблизительно 3 мг/кг. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят (например, внутривенно) в дозе приблизительно от 3 до 800 мг, например, приблизительно 3, 20, 80, 240 или 800 мг. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно в дозе приблизительно от 20 до 800 мг, например, приблизительно 3, 20, 80, 240 или 800 мг. В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно от 3 до 240 мг, например, приблизительно 3, 20, 80 или 240 мг в комбинации со вторым средством или способом лечения, например, вторым средством или способом лечения, описываемым в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят каждые 2 недели (например, в течение 1, 3, 5, 7 недель) в течение каждого цикла продолжительностью 8 недель, например, до 96 недель.

Молекулу антитела можно вводить посредством внутривенной

инфузии со скоростью более 20 мг/мин, например, 20-40 мг/мин и предпочтительно более или равной 40 мг/мин с получением дозы приблизительно от 35 до 440 мг/м^2, предпочтительно приблизительно от 70 до 310 мг/м^2 и более предпочтительно, приблизительно от 110 до 130 мг/м^2. В вариантах осуществления скорость инфузии приблизительно от 110 до 130 мг/м^2 обеспечивает уровень приблизительно 3 мг/кг. В других вариантах осуществления молекулу антитела вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью менее 10 мг/мин, например, менее или равной 5 мг/мин с получением дозы приблизительно от 1 до 100 мг/м^2, например, приблизительно от 5 до 50 мг/м^2, приблизительно от 7 до 25 мг/м^2 и более предпочтительно приблизительно 10 мг/м^2. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят посредством инфузии в течение периода приблизительно 30 минут.

Следует отметить, что значения дозировки могут изменяться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчать. Также следует дополнительно понимать, что для любого конкретного индивидуума необходимо подбирать конкретные режимы дозирования в течение определенного периода времени в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением специалиста, проводящего введение или наблюдающего за введением композиций, и что диапазоны доз, установленные в настоящем описании, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического использования описываемой в заявке композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать "терапевтически эффективное количество" или "профилактически эффективное количество" антитела или участка антитела по изобретению. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для получения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество модифицированного антитела или фрагмента антитела может изменяться в зависимости от факторов, таких как состояние болезни, возраст, пол и масса индивидуума, и способности антитела или участка антитела вызывать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически

эффективное количество также представляет собой количество, при котором любые токсические или вредные эффекты модифицированного антитела или фрагмента антитела являются менее значимыми чем терапевтически положительное воздействие. "Терапевтически эффективная доза" предпочтительно ингибирует измеряемый параметр, например, скорость роста опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 40%, даже более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 60% и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 80% относительно не получавших лечение индивидуумов. Способность соединения ингибировать измеряемый параметр, например, злокачественную опухоль, можно оценивать на модельной системе на животных прогнозирования эффективности в опухолях человека. Альтернативно, это свойство композиции можно оценивать путем анализа способности соединения ингибировать, такое ингибирование *in vitro* анализами, известно специалисту в данной области.

"Профилактически эффективное количество" относится к количеству эффективному при дозах и в течение периодов времени, необходимых для получения желаемого профилактического результата. Как правило, вследствие того, что профилактическую дозу используют у индивидуумов до или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество являются меньше чем терапевтически эффективное количество.

Также в объем изобретения входит набор, содержащий молекулу антитела, описываемую в настоящем описании. Набор может содержать один или более других элементов, включая: инструкции по использованию; другие реагенты, например, метку, терапевтическое средство или средство, пригодное для хелатирования или иным образом связывания, антитело к метке или терапевтическое средство или радиопротекторную композиции; устройства или другие вещества для подготовки антитела для введения; фармацевтически приемлемые носители и устройства или другие вещества для введения индивидууму.

Применение молекулы антител против LAG-3

Молекулы антител против LAG-3, описываемые в настоящем

описании, могут иметь диагностическую, а также терапевтическую и профилактическую пригодность *in vitro и in vivo*. Например, эти молекулы можно вводить в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo* или индивидууму, например, являющемуся человеком индивидууму, например, *in vivo* для усиления иммунитета. В одном из вариантов осуществления молекулы антитела против LAG-3 усиливают иммунный ответ у индивидуума, например, в результате блокады of LAG-3 (например, в результате блокады связывания LAG-3 с молекулой MHC или другими лигандами).

Таким образом, в одном из аспектов изобретение относится к способу модуляции иммунного ответа у индивидуума, включающему введение индивидууму молекулы антитела, описываемой в настоящем описании, таким образом, что модифицируют иммунный ответ у индивидуума. В одном из вариантов осуществления иммунный ответ усиливают, стимулируют или активируют. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела против LAG-3 восстанавливает, усиливает или стимулирует антигенспецифический Т-клеточный ответ, например, продукцию интерлейкина 2 (IL-2) или интерферона-гамма (IFN-γ) при антигенспецифическом Т-клеточном ответе у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой противоопухолевый ответ. Способы и композиции, описываемые в настоящем описании, являются подходящими для лечения являющихся человеком пациентов, страдающих нарушением, которое можно лечить повышением опосредованного Т-клетками иммунного ответа. Например, молекулы антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации можно вводить индивидууму для лечения, профилактики и/или диагностики ряда нарушений, таких как злокачественные опухоли (меланома или рак печени) или инфекционные нарушения.

Как используют в настоящем описании, термин "индивидуум" предназначен включать человека и не являющихся человеком животных. В одном из вариантов осуществления индивидуум представляет собой являющегося человеком индивидуума, например, являющегося человеком пациента, страдающего нарушением или состоянием, характеризующимся аномальным функционированием LAG-

3. Термин "не являющиеся человеком животные" по изобретению включает млекопитающих и немлекопитающих, таких как не являющиеся человеком приматы. В одном из вариантов осуществления индивидуум является человеком. В одном из вариантов осуществления индивидуум представляет собой являющегося человеком пациента, нуждающегося в повышении иммунного ответа. В одном из вариантов осуществления индивидуум страдает или подвергается риску нарушения, описываемого в настоящем описании, например, злокачественной опухоли или инфекционного нарушения, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления индивидуум является с ослабленным иммунитетом или подвергается риску ослабления иммунитета. Например, индивидуум получает или получал химиотерапевтическое лечение и/или лучевую терапию. Альтернативно или в сочетании индивидуум является с ослабленным иммунитетом или подвергается риску ослабленного иммунитета в результате инфекции. Например, способы и композиции, описываемые в настоящем описании, могут повышать ряд видов иммунологической активности. В одном из вариантов осуществления индивидуум имеет повышенное число или активность проникающих в опухоль Т-лимфоцитов (TIL). В другом варианте осуществления индивидуум имеет повышенную экспрессию или активность интерферона-гамма (IFN-γ). В еще одном варианте осуществления индивидуум имеет пониженную экспрессию или активность PD-L1. Таким образом, в определенных вариантах осуществления любой (например, один, два, три или все) из TILs, IFN-γ, CD8 или PD-L1 можно использовать в качестве биомаркеров для видов иммунотерапии на основе антитела против LAG-3, описываемых в настоящем описании.

Терапевтические применения

Злокачественная опухоль

Блокада LAG-3 антителами может усиливать иммунный ответ против злокачественных клеток у индивидуума. Аналогично CD4, LAG-3 взаимодействует с молекулами MHC II класса, но в отличие от CD4 LAG-3 не взаимодействует с белком gp120 вируса иммунодефицита человека (Baixeras et al., (1992) J. Exp. Med.,

176:327-337). Исследования продемонстрировали прямое и специфическое связывание LAG-3 с MHC II класса на клеточной поверхности (Huard et al., (1996) Eur. J. Immunol., 26:1180-1186). Взаимодействие LAG-3/MHC II класса играет роль в подавлении антигензависимой стимуляции Т-лимфоцитов $CD4^+$ и $CD8^+$. Добавление антител против LAG-3 может приводить к повышенной пролиферации Т-клеток, более высокой экспрессии антигенов активации, таких как CD25 и более высоким концентрациям цитокинов, таких как интерферон-гамма и интерлейкин 4 (Huard et al., (1994) Eur. J. Immunol., 24:3216-3221). Интрацитоплазматическая область LAG-3 также может взаимодействовать с LAP, молекулой передачи сигнала, участвующей в подавлении пути активации CD3/TCR (Iouzalen et al., (2001) Eur. J. Immunol., 31:2885-2891). Кроме того, LAG-3 способствует супрессорной активности регуляторных Т-клеток (T_{reg}) $CD4^+CD25^+$. T_{reg}-клетки экспрессируют LAG-3 при активации, и антитела против LAG-3 ингибируют супрессию индуцированными T_{reg}-клетками (Huang C. et al., (2004) Immunity, 21:503-513). LAG-3 также может отрицательно регулировать гомеостаз Т-клеток посредством регуляторных Т-клеток как зависимых, так и независимых от Т-клеток механизмах (Workman C.J. and Vignali D.A. (2005) J. Immunol., 174:688-695). Таким образом, ингибирование LAG-3 может приводить к повышению иммунного ответа.

Таким образом, одним из аспектов относится к способу лечения (например, уменьшения или ингибирования) злокачественной опухоли или опухоли у индивидуума. Способ включает введение индивидууму молекулы антитела против LAG-3, описываемой в настоящем описании, например, терапевтически эффективного количества молекулы антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации, например, с одним или более средств или способов. В одном из вариантов осуществления можно использовать отдельно молекулу антитела против LAG-3 для ингибирования роста злокачественных опухолей. Альтернативно, антитело против LAG-3 можно использовать в комбинации с одним или более из: стандартов уходового лечения (например, для злокачественных опухолей или инфекционных нарушений), другого антитела, иммуномодулятора

(например, активатора костимулирующей молекулы или ингибитора ингибирующей молекулы); вакцины, например, терапевтической вакцины против злокачественной опухоли или других форм клеточной иммунотерапии, как описано ниже. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы (например, агонистом костимулирующей молекулы) или модулятором ингибирующей молекулы (например, ингибитором ингибитора иммунной контрольной точки), например, как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления способы являются подходящими для лечения злокачественной опухоли *in vivo*. Для получения антигенспецифического повышения иммунитета молекулу антитела против LAG-3 можно вводить совместно с представляющим интерес антигеном. Когда антитела против LAG-3 вводят в комбинации с одним или более средств, комбинацию можно вводить в любом порядке или одновременно.

Типы злокачественной опухоли; лечебно-диагностические способы

Определенные варианты осуществления относятся к способу лечения индивидуума, например, уменьшения или улучшение состояния гиперпролиферативного состояния или нарушения (например, злокачественной опухоли), например, солидной опухоли, гематологической злокачественной опухоли, опухоли мягкой ткани или метастатического поражения у индивидуума. Способ включает введение индивидууму одной или более молекул антитела против LAG-3, описываемых в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другими средствами или терапевтическими способами.

Как используют в настоящем описании, термин "злокачественная опухоль" предназначен включать все типы злокачественного роста или онкогенного процесса, метастатические ткани или злокачественно трансформированные клетки, ткани или органы, независимо от гистопатологического типа или стадии инвазивности. Примеры злокачественных нарушений включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли, гематологические злокачественные опухоли, опухоли мягкой ткани и метастатические поражения. Примеры солидных опухолей включают злокачественны

новообразования, например, саркомы и карциномы (включая, аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы) различных систем органов, такие как саркомы и карциномы, поражающие печень, легкое, молочную железу, лимфоидную ткань, желудочно-кишечный тракт (например, толстую кишку), мочеполовые пути (например, клетки почки, уротелиальные клетки), предстательную железу и глотку. Аденокарциномы включают злокачественны новообразования, такие как большинство видов рака толстого кишечника, рака прямой кишки, почечноклеточная карцинома, рак печени, немелкоклеточная карцинома легкого, злокачественная опухоль тонкого кишечника и злокачественная опухоль пищевода. Плоскоклеточные карциномы включают злокачественные новообразования, такие как злокачественные новообразования, поражающие легкое, пищевод, кожу, области головы и шеи, ротовую полость, анус и шейку матки. Метастатические поражения указанных выше злокачественных опухолей также можно лечить или проводить профилактику с использованием способов композиций по изобретению.

Иллюстративные злокачественные опухоли, рост которых можно ингибировать с использованием молекул антител, описываемых в настоящем описании, включают злокачественные опухоли, как правило, реагирующие на иммунотерапию. Неограничивающие примеры предпочтительных злокачественных опухолей для лечения включают меланому (например, меланому на поздней стадии (например, II-IV стадии) или положительную по HLA-A2 меланому), рак поджелудочной железы (например, рак поджелудочной железы на поздней стадии), солидные опухоли, рак молочной железы (например, метастатическую карциному молочной железы, рак молочной железы, которые не экспрессирует один, два или все из эстрогенового рецептора, прогестеронного рецептора или Her2/neu, например, тройной отрицательный рак молочной железы) и почечноклеточную карциному (например, почечноклеточную карциному на поздней стадии (например, IV стадии) или метастатическую почечноклеточную карциному (MRCC)). Кроме того, с использованием молекул антител, описываемых в настоящем описании, можно лечить резистентные или рецидивирующие злокачественные новообразования.

Примеры других злокачественных опухолей, которые можно

лечить, включают, например, солидную опухоль, например, рак предстательной железы (например, гормонорезистентную аденокарциному предстательной железы), рак толстого кишечника, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких), рак кости, рак кожи, рак головы или шеи (например, HPV+ плоскоклеточную карциному), злокачественную меланому кожи или злокачественную внутриглазную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, злокачественная опухоль анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному наружных женских половых органов, злокачественную опухоль из клеток Меркеля, солидные опухоли детского возраста, рак мочевого пузыря, злокачественную опухоль почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, неоплазию центральной нервной системы (ЦНС), опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, глиому стебля головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак или плоскоклеточный рак, или гемобластоз, например, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль тонкого кишечника, злокачественную опухоль эндокринной системы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль надпочечника, саркому мягкой ткани, злокачественную опухоль мочеиспускательного канала, злокачественную опухоль полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (например, рецидивирующий или резистентный хронический лимфоцитарный лейкоз), солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, множественную миелому, миелодиспластический синдром, рак мочевого пузыря, злокачественную опухоль почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, неоплазию центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоли позвоночника, глиому стебля головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, индуцируемые факторами

окружающей среды злокачественные опухоли, включая злокачественные опухоли, индуцируемые асбестом (например, мезотелиому), и сочетания указанных злокачественных опухолей. Лечение метастатических злокачественных опухолей, например, метастатических злокачественных опухолей, которые экспрессируют молекулы MHC II класса или LAG-3, можно проводить с использованием молекул антител, описываемых в настоящем описании.

Без желания быть связанными теорией, в некоторых вариантах осуществления пациент с большей вероятностью будет реагировать на лечение антителом против LAG-3 отдельно или в комбинации с молекулами антител против PD-1 или PD-L1 (необязательно в комбинации с одним или более средств, как описано в настоящем описании), если пациент страдает злокачественной опухолью, которая экспрессирует на высоком уровне PD-L1, и/или злокачественная опухоль является проницаемой для противоопухолевых иммунных клеток, например, TIL. Противоопухолевые иммунные клетки могут быть положительными по CD8, PD-L1, и/или IFN-γ; таким образом, уровни CD8, PD-L1 и/или IFN-γ могут служить в качестве показателя уровней TIL в микроокружении. В определенных вариантах осуществления микроокружение злокачественной опухоли обозначают как тройное положительное по PD-L1/CD8/IFN-γ.

Таким образом, в определенных аспектах это изобретение относится к способам определения, является ли образец опухоли положительным по отношению к одному или более из PD-L1, CD8 и IFN-γ, и если образец опухоли является положительным по одному или более, например, двум или всем трем маркерам, то введение пациенту терапевтически эффективного количества молекулы антитела против PD-1 необязательно в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов или средств против злокачественной опухоли.

При следующих ниже показаниях большая доля пациентов является тройной положительной по PD-L1/CD8/IFN-γ: рак легких (плоскоклеточный); рак легких (аденокарцинома); рак головы и шеи;

рак желудка; NSCLC; HNSCC; рак желудка (например, MSIhi и/или EBV+); CRC (например, MSIhi); злокачественная опухоль носоглотки (NPC); рак шейки матки (например, плоскоклеточный); рак щитовидной железы, например, папиллярный щитовидной железы; меланома; TN рак молочной железы и DLBCL (диффузная крупноклеточная B-клеточная лимфома). В основном при раке молочной железы и в основном при раке толстого кишечника умеренная доля пациентов является тройной положительной по PD-L1/CD8/IFN-γ. При следующих ниже показаниях небольшая доля пациентов является тройной положительной по PD-L1/CD8/IFN-γ: ER+ рак молочной железы и рак поджелудочной железы. Эти открытия дополнительно описаны в примере 4. Независимо от того большая или небольшая доля пациентов является тройной положительно по этим маркерам, скрининг пациентов на эти маркеры позволил идентифицировать долю пациентов, для которых существует особенно высокая вероятность благоприятного ответа на терапию антителом против LAG-3 отдельно или в комбинации с антителом против PD-1 (например, ингибирующее антителом против PD-1) необязательно в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов (например, молекулы антитела против TIM-3 или молекулы антитела против PD-L1) и/или средств против злокачественной опухоли, например, средств, перечисленных в таблице 7 и описанных в публикациях, перечисленных в таблице 7.

В некоторых вариантах осуществления образец злокачественной опухоли классифицируют как тройной положительный по PDL1/CD8/IFN-γ. Это измерение можно условно разделить на две пороговые величины: отдельную клетку классифицируют как положительную, и образец в целом классифицируют как положительный. Во-первых, можно измерять в отдельной клетке уровень PD-L1, CD8 и/или IFN-γ. В некоторых вариантах осуществления клетка, которая является положительной по одному или более таких маркеров, представляет собой клетку, которая содержит более высокий уровень маркера по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением. Например, в некоторых вариантах осуществления высокий уровень PD-L1 в данной

клетке представляет собой уровень более высокий, чем уровень PD-L1 в соответствующей незлокачественной ткани у пациента. В качестве другого примера в некоторых вариантах осуществления высокий уровень CD8 или IFN-γ в данной клетке представляет собой уровень такого белка, как правило, наблюдаемый в TIL. Во-вторых, также можно измерять процентное содержание клеток в образце, которые являются положительными по PD-L1, CD8 и/или IFN-γ. (Необязательным является, что одна клетка экспрессирует все три маркера.) В некоторых вариантах осуществления тройной положительный образец представляет собой образец, который содержит высокой процент клеток, например, более высокий, чем эталонное значение или более высокий, чем контрольный образец, которые являются положительными по этим маркерам.

В других вариантах осуществления уровни PD-L1, CD8 и/или IFN-γ можно измерять во всем образце. В этом случае высокий уровень CD8 или IFN-γ в образце может представлять собой уровень такого белка, как правило, наблюдаемого в опухоли, в которую проникают TIL. Аналогично, высокий уровень PD-L1 может представлять собой такого белка, как правило, наблюдаемого в образце опухоли, например, микроокружении опухоли.

Идентификация подгрупп пациентов, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN-γ, как продемонстрировано в примере 4 в настоящем описании, выявила определенные подпопуляции пациентов, которые с большой вероятностью будут особенно реагировать на терапию антителом против PD-1. Например, многие пациенты с IM-TN (иммуномодулирующим, тройным отрицательным) раком молочной железы являются тройными положительными по PDL1/CD8/IFN-γ. IM-TN рак молочной железы описан, например, у Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", J Clin Invest., 1 Jul 2011; 121(7): 2750-2767. Виды тройного отрицательного рака молочной железы представляют собой виды рака, которые не экспрессируют эстрогеновый рецептор (ER), прогестероновый рецептор (PR) и Her2/neu. Эти злокачественные опухоли трудно

лечить, т.к. они, как правило, не реагируют на средства, которые направлены на ER, PR и Her2/neu. Виды тройного отрицательного рака молочной железы можно дополнительно подразделять на различные классы, один из которых является иммуномодулирующим. Как описано у Lehmann et al. IM-TN рак молочной железы характеризуется высоким уровнем факторов, участвующих в процессах иммунных клеток, например, одном или более из сигнализации иммунных клеток (например, пути TH1/TH2, пути NK-клеток, пути передачи сигнала B-клеточного рецептора, пути DC и сигнализации T-клеточного рецептора), сигнализации цитокинов (например, цитокинового пути, пути IL-12 и пути IL-7), процессинга и презентации антигена, сигнализации через центральные пути передачи сигнала иммунной системы (например, сигнализации NFKB, TNF и JAK/STAT), генов, участвующих в функции T-клеток, иммунной транскрипции, интерферонового (IFN) ответа и процессинга антигена. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, лечение которой проводят, представляет собой злокачественную опухоль, которая является, или для которой определяют, что она является положительно по одному или более маркерам IM-TN рака молочной железы, например, фактору, который способствует одному или более из сигнализации иммунных клеток (например, пути TH1/TH2, пути NK-клеток, пути передачи сигнала B-клеточного рецептора, пути DC и сигнализации T-клеточного рецептора), сигнализации цитокинов (например, цитокинового пути, пути IL-12 и пути IL-7), процессинга и презентации антигена, сигнализации через центральные пути передачи сигнала иммунной системы (например, сигнализации NFKB, TNF и JAK/STAT), генов, участвующих в функции T-клеток, иммунной транскрипции, интерферонового (IFN) ответа и процессинга антигена.

В качестве другого примера, в настоящем описании продемонстрировано, что подгруппа пациентов с раком толстого кишечника с высокой MSI (нестабильностью микросателлитов) также является тройной положительной по PD-L1/CD8/IFN-γ. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против LAG-3,

например, антитело против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с антителом против PD-1 (необязательно в комбинации с одним или более иммуномодуляторов, таких как антитело против TIM-3 или антитело против PD-L1, и одним или более средств против злокачественной опухоли, например, средством против злокачественной опухоли, описанным в таблице 7 или в публикации в таблице 7) вводят пациенту, который страдает, или у которого идентифицировали рак толстого кишечника с высокой MSI, таким образом, проводя лечение злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления клетка с высокой MSI представляет собой клетку с MSI на уровне выше, чем эталонное значение или контрольная клетка, например, незлокачественная клетка того же типа ткани, что и злокачественная опухоль.

В качестве другого примера, в настоящем описании продемонстрировано, что подгруппа пациентов с раком желудка с высокой MSI, и/или которая является EBV+, также является тройной положительной по PD-L1/CD8/IFN-γ. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против LAG-3, например, антитело против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с антителом против PD-1 (необязательно в комбинации с одним или более иммуномодуляторов, таким как антитело против TIM-3 или антитело против PD-L1, и одним или более средств против злокачественной опухоли, например, средством против злокачественной опухоли, описанным в таблице 7 или в публикации в таблице 7) вводят пациенту, который страдает, или у которого идентифицировали, что он страдает раком желудка с высокой MSI и/или EBV+, таким образом проводя лечение злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления клетка с высокой MSI представляет собой клетку с MSI на уровне выше, чем эталонное значение или контрольная клетка, например, незлокачественная клетка того же типа ткани, что и злокачественная опухоль.

В настоящем описании дополнительно описаны способы анализа злокачественной опухоли на PD-L1, а затем лечения

злокачественной опухоли антителом против LAG-3 отдельно или в комбинации с антителом против PD-1. Как описано в примере 5 в настоящем описании, образец злокачественной опухоли можно анализировать на уровни белка или уровни иРНК PD-L1. Образец с уровнями PD-L1 (белка или иРНК) выше, чем эталонное значение или контрольная клетка (например, незлокачественная клетка) можно классифицировать как PD-L1-положительный. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело против LAG-3, например, антитело против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с антителом против PD-1, (необязательно в комбинации с одним или более средств против злокачественной опухоли) вводят пациенту, который страдает, или у которого идентифицировали, что он страдает злокачественной опухолью, которая является положительной по PD-L1. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, немелкоклеточную аденокарциному (ACA) легкого (NSCLC), NSCLC плоскоклеточную карциному (SCC) или печеночноклеточную карциному (HCC).

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

На основании, например, примера 4 в настоящем описании выявлено, что определенные виды рака желудка, которые являются тройными положительными по PDL1/CD8/IFN-γ, являются также

положительными по PIK3CA. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления злокачественную опухоль можно лечить антителом против LAG-3 отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD1 (необязательно в комбинации с одним или более иммуномодуляторов, например, молекулой антитела против TIM-3 или молекулой антитела против PD-L1) и средством, которое ингибирует PIK3CA. Иллюстративные средства в этой категории описаны у Stein R.C. (September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". Endocrine-related Cancer 8 (3): 237-48 и Marone R., Cmiljanovic V., Giese B., Wymann M.P. (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159-85.

На основании, например, примера 4 в настоящем описании CRC, например, пациента, который страдает (или которого идентифицируют, что он страдает) CRC с высокой MSI, можно лечить антителом против LAG-3 отдельно или в комбинации с антителом против PD-1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое направленно на один из или оба RNF43 и BRAF. Например, такие злокачественные опухоли можно лечить антителом против LAG-3 и антителом против PD-1 необязательно в комбинации с одним или более терапевтических средств, которые направленно на один или более из RNF43 и BRAF. В вариантах осуществления одно или более терапевтических средств включает средство против злокачественной опухоли, описанное в таблице 7 или публикации, приведенной в таблице 7. В настоящем описании описаны ингибиторы PD-1, например, антитела. RNF43 можно ингибировать, например, антителом, низкомолекулярным соединением (например, 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамидом (соединение A28)), миРНК или лигандом Rspo, или его производным. В настоящем описании описаны ингибиторы BRAF (например, вемурафениб или дабрафениб).

На основании, например, примера 4 в настоящем описании пациента, который страдает (или которого идентифицируют, что он страдает) плоскоклеточным раком легких, можно лечить молекулой антитела против LAG-3 в комбинации с терапевтическим средством,

которое направлено на PD-1, например, молекулой антитела против PD-1 и необязательно одним или более средств против злокачественной опухоли, например, средством против злокачественной опухоли, описанным в таблице 7 или в публикации в таблице 7, или терапевтическим средством, которое направленно на TIM-3, например, антитело против TIM-3.

На основании, например, примера 4 в настоящем описании пациента, который страдает (или которого идентифицируют, что он страдает) раком щитовидной железы, можно лечить молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое направлено на BRAF, и необязательно в комбинации с одним или более иммуномодуляторов, например, молекулой антитела против TIM-3 и молекулой антитела против PD-L1. В настоящем описании описаны ингибиторы BRAF (например, вемурафениб или дабрафениб), например, в таблице 7 и публикациях, перечисленных в таблице 7.

В некоторых вариантах осуществления виды терапии в настоящем описании можно использовать для лечения пациента, который страдает (или которого идентифицируют, что он страдает) злокачественной опухолью, ассоциированной с инфекцией, например, вирусной или бактериальной инфекцией. Иллюстративные злокачественные опухоли включают рак шейки матки, рак анального канала, ассоциированный с HPV плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированные с HPV папилломы пищевода, ассоциированную с HHV6 лимфому, ассоциированные с EBV лимфомы (включая лимфому Беркитта), MALT-лимфому желудка, другие ассоциированные с инфекцией MALT-лимфомы, HCC, саркому Капоши. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, включая, но, не ограничиваясь ими, лейкоз или лимфому. Например, молекулу антитела против LAG-3 можно использовать для лечения злокачественных опухолей и злокачественных новообразований, включая, но, не ограничиваясь ими, например, острые лейкозы, включая, но, не ограничиваясь ими, например, B-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL"), T-клеточный острый лимфоидный лейкоз

("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL); один или более хронических лейкозов, включая, но, не ограничиваясь ими, например, хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); дополнительные гематологические злокачественные опухоли или гематологические состояния, включая, но, не ограничиваясь ими, например, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, неоплазия из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную крупнорклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, лимфому мантийных клеток, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмабластическую лимфому, неоплазию из плазмоцитоидных дендритных клеток, макроглобулинению Вальденстрема и "предлейкоз", которые являются другим объединением гематологических состояний, объединяемых неэффективной продукцией (или дисплазией) миелоидных клеток крови, и т.п.

В одном из вариантов осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому, например, меланому на поздней стадии. В одном из вариантов осуществления злокачественная опухоль представляет собой миелому на поздней стадии или неоперабельную меланому, которая не реагирует на другие виды терапии. В других вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой меланому с мутацией BRAF (например, мутацией V600 BRAF). В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят после лечения антителом против CTLA4 (например, ипилимумабом) с ингибитором BRAF (например, вемурафенибом или дабрафенибом) или без него.

Способы и композиции, описываемые в настоящем описании, являются пригодными для лечения метастатических поражений, связанных с указанными выше злокачественными опухолями.

Объединение антител против LAG-3 с вакцинами против злокачественной опухоли

Молекулы антител против LAG-3 можно комбинировать с

иммуногенным средством, таким как злокачественные клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды (например, пептиды HLA-A2) и молекулы углеводов), клетками и клетками, трансфицированными генами, кодирующими иммунные стимулирующие цитокины (He et al., (2004) J. Immunol., 173:4919-28). Неограничивающие примеры вакцин против опухолей, которые можно использовать, включают, например, пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу или опухолевые клетки, трансфицированные, чтобы экспрессировать цитокин GM-CSF, вакцины на основе ДНК, вакцины на основе РНК и вакцины на основе трансдукции вирусом. Вакцина против злокачественной опухоли может быть профилактической или терапевтической.

Блокаду LAG-3 можно комбинировать с протоколом вакцинации. Разработаны многие экспериментальные стратегии вакцинации против опухолей (см. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; см. также Restifo N. and Sznol M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 y DeVita V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition). В одной из таких стратегий вакцину получают с использованием аутогенных или аллогенных опухолевых клеток. Было продемонстрировано, что такие клеточные вакцины являются наиболее эффективными, когда опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. Было продемонстрировано, что GM-CSF является эффективным активатором презентации антигена для вакцинации против опухоли (Dranoff et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 3539-43).

Блокаду LAG-3 можно использовать в сочетании с группой рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессируемых в опухоли, для получения иммунного ответа на эти белки. Такие белки обычно распознаются иммунной системой как аутоантигены, и, таким образом, она является толерантной к ним. Опухолевый антиген также может включать протеинтеломеразу, которая является

необходимой для синтеза теломер хромосом и которая экспрессируется более чем в 85% злокачественных опухолях человека и только в ограниченном числе соматических тканей (Kim N. et al., (1994) Science, 266: 2011-2013). (Такие соматические ткани могут быть защищены от иммунной атаки различными способами). Опухолевый антиген также может представлять собой "неоантигены", экспрессируемые в злокачественных клетках вследствие соматических мутаций, которые изменяют белковую последовательность или приводят к образованию слитых белков между двумя неродственными последовательностями (например, bcr-abl в хромосоме Philadelphia) или идиотипа из В-клеточных опухолей.

Другие противоопухолевые вакцины могут содержать белки вирусов, участвующих в образовании злокачественных опухолей у человека, таких как папиломавирусы человека(HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV), вирус Эпштейна-Барр и герпесвирус саркомы Капоши (KHSV). Другие формы опухолеспецифических антигенов, которые можно использовать в сочетании с блокадой LAG-3, представляют собой очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные из самой опухолевой ткани. Эти белки теплового шока содержат фрагменты белков опухолевых клеток, и такие HSP являются в высокой степени эффективными при их доставке к антигенпрезентирующим клеткам для индукции противоопухолевого иммунитета (Suot, R and Srivastava, P (1995) Science, 269:1585-1588; Tamura Y. et al., (1997) Science, 278:117-120).

Дендритные клетки (DC) являются эффективными антигенпрезентирующими клетками, которые можно использовать для стимуляции антигенспецифических ответов. DC можно получать *ex vivo* и можно нагружать различными белковыми и пептидными антигенами, а также экстрактами опухолевых клеток (Nestle F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332). DC также можно трансдуцировать генетическими средствами для сообщения им способности экспрессировать также опухолевые антигены. DC также подвергали непосредственному слиянию с опухолевыми клетками в целях иммунизации (Kugler A. et al. (2000) Nature Medicine, 6:332-336). В качестве способа вакцинации иммунизацию DC можно

эффективно сочетать с блокадой LAG-3 для активации более сильных противоопухолевых ответов.

В некоторых вариантах осуществления комбинация дополнительно содержит ингибитор или активатор модулятора иммунных контрольных точек (например, ингибитор PD-1 (например, молекулу антитела против PD-1), ингибитор PD-L1 (например, молекулу антитела против PD-L1), модулятор TIM-3 (например, активатор или ингибитор TIM-3, например, молекулу антитела против TIM-3) или ингибитор CTLA-4 (например, антитело против CTLA4) или любое их сочетание.

Блокаду LAG-3 также можно сочетать со стандартным лечением злокачественных опухолей. Блокаду LAG-3 можно эффективно комбинировать со схемами химиотерапевтического лечения. В этих случаях возможным может являться снижение дозы вводимого химиотерапевтического реагента (Mokyr M. et al., (1998) Cancer Research, 58: 5301-5304). В определенных вариантах осуществления способы и композиции, описываемые в настоящем описании, вводят в комбинации с одной или более других молекул антитела, видов химиотерапии, другой терапии против злокачественной опухоли (например, видов терапии против злокачественной опухоли с направленной доставкой или онколитическими лекарственными средствами), цитотоксическими средствами, видами иммунологической терапии (например, цитокинами), хирургическими способами и/или способами лучевой терапии. Иллюстративные цитотоксические средства, которые можно вводить в комбинации, включают антимикротубулиновые средства, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие средства, антрациклины, алкалоиды барвинка, интеркаляторы, средства, способные нарушать путь передачи сигнала, средства, которые способствуют апоптозу, ингибиторы протеасом и облучение (например, локальное или облучение всего организма).

Альтернативно или в комбинации с указанными выше комбинациями, способы и композиции, описываемые в настоящем описании, можно вводить в комбинации с одним или более из: иммуномодулятора (например, активатора костимулирующей молекулы или ингибитора ингибирующей молекулы); вакцины, например,

терапевтической вакцины против злокачественной опухоли или других форм клеточной иммунотерапии.

Иллюстративные неограничивающие комбинации и виды использования молекул антител против LAG-3 включают следующие ниже.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с модулятором костимулирующей молекулы или ингибиторной молекулы, например, коингибиторный лиганд или рецептор.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с модулятором, например, агонистом костимулирующей молекулы. В одном из вариантов осуществления агонист костимулирующей молекулы выбирают из агониста (например, антитела-агониста или растворимого слитого) лиганда OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или CD83.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с костимулирующей молекулой, например, агонистом, ассоциированным с положительным сигналом, который содержит костимулирующий домен CD28, CD27, ICOS и GITR.

Иллюстративные агонисты GITR включают, например, слитые белки GITR и антитела против GITR (например, бивалентные антитела против GITR), такие как, например, слитый белок GITR, описанный в патенте США № 6111090, патенте Европы № 090505B1, патенте США № 8586023, публикациях PCT № WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело против GITR, описанное, например, в патенте США № 7025962, патенте Европы № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, патенте Европы № EP 1866339, публикации PCT № WO 2011/028683, публикации PCT № WO 2013/039954, публикации PCT № WO2005/007190, публикации PCT № WO 2007/133822, публикации PCT № WO2005/055808, публикации PCT № WO 99/40196, публикации PCT № WO 2001/03720, публикации PCT № WO99/20758, публикации PCT № WO2006/083289, публикации PCT № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и публикации PCT № WO 2011/051726. Одно из иллюстративных антител против GITR

представляет собой TRX518.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором ингибирующей молекулы (например, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки). Специалистам в данной области следует понимать, что термин "иммунные контрольные точки" означает группу молекул на клеточной поверхности Т-клеток CD4 и CD8. Эти молекулы могу эффективно служить в качестве "тормозов", снижая или ингибируя противоопухолевый иммунный ответ. Молекулы иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, запрограммированную гибель 1 (PD-1), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 и TIM-3, которые непосредственно ингибируют иммунные клетки, иммунотерапевтические средства, которые могут действовать как ингибиторы иммунных контрольных точек, пригодные в способах по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) и/или TGFR-бета. Ингибирование ингибирующей молекулы можно проводить посредством ингибирования на уровне ДНК, РНК или белка. В вариантах осуществления можно использовать ингибирующую нуклеиновую кислоту (например, дцРНК, миРНК или кшРНК) для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы. В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд или антитело, или фрагмент антитела, который связывается с ингибирующей молекулой. Иллюстративные молекулы антител против TIM-3 включают, но не ограничиваются ими, MBG220, MBG227 и MBG219. Иллюстративные ингибиторы TIGIT включают, но не ограничиваются ими, 10A7 и 1F4 (Roche).

Дополнительные примеры модуляторов включают, но не ограничиваются ими, B7-H5, ENTPD1, ENTPD2, SIGGIR, B7-1, B7-2, VSIG4, TIM-1, CD200, RANKL и P2X7.

В одном из вариантов осуществления ингибитор представляет собой растворимый лиганд (например, CTLA-4-Ig или TIM-3-Ig) или антитело, или фрагмент антитела, который связывается с PD-L1,

PD-L2 или CTLA4. Например, молекулу антитела против LAG-3 можно вводить в комбинации с антителом против CTLA-4, например, ипилимумабом. Иллюстративные антитела против CTLA4 включают тремелимумаб (моноклональное антитело IgG2, доступное от Pfizer, ранее известное как тицилимумаб, CP-675,206) и ипилимумаб (антитело против CTLA-4, также известное как MDX-010, № CAS 477202-00-9). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят после лечения, например, после лечения меланомы антителом против CTLA4 (например, ипилимумабом) с ингибитором BRAF (например, вемурафенибом или дабрафенибом) или без него. В одном из вариантов осуществления антитело против CTLA-4, например, ипилимумаб, вводят в дозе приблизительно 3 мг/кг. Молекулу антитела против LAG-3 можно вводить в комбинации в дозе приблизительно от 20 до 800 мг, например, приблизительно 20, 80, 240 или 800 мг. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят каждые 2 недели (например, во время 1, 3, 5, 7 недели) в течение каждого цикла продолжительностью 8 недель, например, до 96 недель.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-1. Иллюстративные дозы, которые можно использовать включают дозу молекулы антитела против PD-1 приблизительно от 1 до 10 мг/кг, например, 3 мг/кг. Молекулу антитела против LAG-3 можно вводить в комбинации в дозе приблизительно от 20 до 800 мг, например, приблизительно 20, 80, 240 или 800 мг. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят каждые 2 недели (например, во время 1, 3, 5, 7 недели) в течение каждого цикла продолжительностью 8 недель, например, до 96 недель.

Ингибирующие иммунные молекулы, например, PD-1 и LAG-3, могут регулировать, например, синергически, функцию Т-клеток, таким образом, что способствуют ускользанию опухоли от иммунологического надзора. В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с молекулой антитела против TIM-3. В еще одном другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с молекулой антитела против PD-L1. В других вариантах осуществления молекулу

антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-1 и антителом против TIM-3. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против PD-1 и антителом против PD-L1. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антителом против TIM-3 и антителом против PD-L1. Комбинацию антител, приведенную в настоящем описании, можно вводить раздельно, например, в виде отдельных антител или связанных, например, в виде молекулы биспецифического или триспецифического антитела. В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5 ингибитор), например, молекулой антитела против CEACAM. В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-1, например, молекулой антитела против CEACAM-1. В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с ингибитором CEACAM-5, например, молекулой антителом против CEACAM-5. В одном из вариантов осуществления вводят биспецифическое антитело, которое содержит молекулу антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 или антитела против LAG-3. В определенных вариантах осуществления комбинацию антител, приведенную в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли как описано в настоящем описании (например, солидной опухоли). Эффективность указанных выше комбинаций можно тестировать на моделях на животных, известных в данной области. Например, модели на животных для тестирования синергического действия антитела против LAG-3 и антитела против PD-1 описаны, например, у Woo et al., (2012) Cancer Res., 72(4):917-27). В одном из вариантов осуществления ингибитор CEACAM (например, CEACAM-1 и/или CEACAM-5) представляет собой молекулу антитела против CEACAM. Без желания быть связанными теорией, CEACAM-1 был описан как лиганд и партнер TIM-3 (см., например, WO 2014/022332). Синергическое действие *in vivo* комбинации антитела против TIM-3 и антитела против CEACAM-1 детектировали на моделях ксенотрансплантатов

злокачественной опухоли (см., например, WO 2014/022332). Предполагают, что опухоли используют CEACAM-1 или CEACAM-5 для ингибирования иммунной системы, как описано, например, у Markel et al., J Immunol., 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al., J Immunol., 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al., Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al., Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al., Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al., J Immunol., 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al., PLoS One. 2010 Sep 2;5(9).pii: e12529. Таким образом, ингибиторы CEACAM можно использовать совместно с другими иммуномодуляторами, описываемыми в настоящем описании (например, ингибиторы антитела против LAG-3, антитела против PD-1 или антитела против TIM-3) для усиления иммунного ответа против злокачественной опухоли, например, меланомы, рака легких (например, NSCLC), мочевого пузыря, толстой кишки или рака яичника, или других злокачественных опухолей, как описано в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор CEACAM представляет собой антитело против CEACAM-1, как описано в WO 2010/125571, WO 2013/82366 и WO 2014/022332, например, моноклональное антитело 34B1, 26H7 и 5F4 или его рекомбинантную форму, как описано, например, в US 2004/0047858, US 7132255 и WO 99/52552. В других вариантах осуществления антитело против CEACAM представляет собой молекулу антитела против CEACAM-1 и/или антитела против CEACAM-5, как описано, например, в WO 2010/125571, WO 2013/054331 и US 2014/0271618.

В некоторых вариантах осуществления ингибирующие иммунные молекулы LAG-3 и PD-1 (например, молекулы антител) вводят в комбинации друг с другом, например, для лечения злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой пациента, заболевание которого прогрессирует (например, происходит рост опухоли) во время терапии ингибитором PD-1 (например, молекулой антитела, как описано в настоящем описании) и/или ингибитором PD-L1 (например, молекулой антител). В некоторых вариантах осуществления терапию молекулой антитела против PD-1a и/или молекулой антитела против PDL1 продолжают и добавляют к терапии ингибирующую LAG-3 иммунную молекулу

(например, антитело). В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с цитокин, например, интерлейкин-21, интерлейкин-2 или интерлейкин 15. В определенных вариантах осуществления комбинация молекулы антитела против LAG-3 и цитокин, описываемые в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, солидной опухоли или меланомы).

Иллюстративные иммуномодуляторы, котоыре можно использовать в комбинации с молекулами антител против LAG-3 включают, но не ограничиваются ими, например, афутузумаб (доступный от Roche®); пэгфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); талидомид (Thalomid®), актимид (CC4047) и цитокины, например, IL-21 или IRX-2 (смесь цитокинов человека, содержащая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон γ, CAS 951209-71-5, доступная от IRX Therapeutics).

Другой пример такой комбинации представляет собой антитело против LAG-3 в комбинации с декарбазином для лечения меланомы. Другой пример такой комбинации представляет собой молекулу антитела против LAG-3 в комбинации с интерлейкином 2 (IL-2) для лечения меланомы. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 можно комбинировать с IL-21. Без связи с теорией, полагают, что комбинированное применение блокады LAG-3 и химиотерапии, что заключается в гибели клеток, способствует гибели клеток, что является следствием цитотоксического действия большинства химиотерапевтических соединений, которые могут приводить к повышенным уровням опухолевого антигена в пути презентации антигена. Другие способы комбинированного лечения, которые могут приводить к синергизму с блокадой LAG-3 посредством гибели клеток, представляют собой облучение, хирургическую операцию и выключение эндокринной функции. Каждый из этих протоколов способствует образованию источника опухолевого антигена у хозяина. Ингибиторы ангиогенеза также можно комбинировать с блокадой LAG-3. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут поставлять

опухолевый антиген в пути презентации антигена хозяина.

Блокирующие антитела против LAG-3 также можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. Биспецифические антитела можно использовать для направленного действия на два различных антигена. Например, биспецифические антитела против рецептора Fc/против опухолевого антигена (например, Her-2/neu) использовали для направленной доставки макрофагов в очаги опухоли. Такая направленная доставка может более эффективно активировать опухолеспецифические ответы. Использования блокады LAG-3 может усиливать Т-клеточную составляющую этих ответов. Альтернативно, использование биспецифических антител, которые связываются с опухолевым антигеном и специфическим для дендритных клеток маркером клеточной поверхности антиген может обеспечивать доставку непосредственно в DC.

Ускользание опухолей от иммунного надзора хозяина происходит по различным механизмам широкого спектра. Многие из этих механизмов можно устанавливать путем инактивации белков, которые экспрессируются опухолями и которые являются иммуносупрессорными. Они включают наряду с другими TGF-бета (Kehrl J. et al., (1986) J. Exp. Med., 163: 1037-1050), IL-10 (Howard M. and O'Garra A. (1992) Immunology Today, 13: 198-200) и лиганд Fas (Hahne M. et al., (1996) Science, 274: 1363-1365). Антитела против каждого из этих соединений можно использовать в комбинации с антителом против LAG-3 для подавления действия иммуносупрессирующего средства и содействия противоопухолевым ответам у хозяина.

Другие антитела, которые можно использовать для активации иммунологической реактивности хозяина, можно использовать в комбинации с антителом против LAG-3. Они включают молекулы на поверхности дендритных клеток, которые активируют функцию DC и презентацию антигена. Антитела против CD40 могут служить эффективной заменой активности Т-хелперных клеток (Ridge J. et al., (1998) Nature, 393: 474-478), и их можно использовать в сочетании с антителами против LAG-3 (Ito N. et al., (2000) Immunobiology, 201 (5) 527-40). Активирующие антитела против Т-клеточных костимулирующих молекул, таких как CTLA-4 (например,

патент США № 5811097), OX-40 (Weinberg A. et al., (2000) Immunol., 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero I. et al., (1997) Nature Medicine, 3: 682-685 (1997) и ICOS (Hutloff A. et al., (1999) Nature, 397: 262-266) также можно использовать для повышения уровней активации Т-клеток.

Дополнительные иллюстративные виды лечения, которые можно использовать в комбинации с молекулами антитела против LAG-3, описаны в разделе ниже, озаглавленном "Способы комбинированного лечения".

Во всех указанных выше способах блокаду LAG-3 можно комбинировать с другими формами иммунотерапии, такими как лечением с использованием цитокинов (например, интерферонов, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21) или терапия биспецифическим антителом, которая обеспечивает повышенную презентацию опухолевых антигенов (см., например, Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448; Poljak, (1994) Structure, 2:1121-1123).

Способы введения молекул антитела против LAG-3 известны в данной области и описаны ниже. Подходящие дозы используемых молекул зависят от возраста и массы индивидуума и конкретного используемого лекарственного средства. Специалист в данной области может определять дозы и схемы лечения молекулами антител против LAG-3. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят посредством инъекции (например, подкожно или внутривенно) в дозе приблизительно от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг, или приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 1-3 мг/кг или приблизительно 3-10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе приблизительно 0,5-2, 2-4, 2-5, 5-15 или 5-20 мг/кг. Схема дозирования может изменяться, например, от одного раза в неделю до одного раза каждые 2, 3 или 4 недели. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в дозе

приблизительно от 10 до 20 мг/кг один раз в две недели.

Молекулу антитела можно использовать в конъюгированных формах или конъюгировать со вторым средством, например, цитотоксическим лекарственным средством, радиоактивным изотопом или белком, например, белковым токсином или белок вируса. Этот способ включает: введение молекулы антитела или конъюгированной с цитотоксическим лекарственным средством индивидууму, нуждающемуся в таком лечении. Молекула антитела можно использовать для доставки ряда терапевтических средств, например, цитотоксической молекулы, например, терапевтического лекарственного средства, радиоактивного изотопа, молекулы растительного, грибного или бактериального происхождения или биологических белков (например, белковых токсинов) или частиц (например, рекомбинантных вирусных частиц, например, через белок оболочки вируса) или их смесей.

Дополнительное комбинированное лечение

Молекула антитела против LAG-3 можно использовать в комбинации с другими видами терапии. Например, комбинированное лечение может включать композицию по настоящему изобретению, формулируемую совместно с и/или вводимую совместно с одним или более дополнительных терапевтических средств, например, одним или более средств против злокачественной опухоли, цитотоксических или цитостатических средств, гормонального лечения, вакцин и/или других видов иммунотерапии. В других вариантах осуществления молекулы антител вводят в комбинации с другими способами терапевтического лечения, включая хирургическую операцию, облучение, криохирургия и/или термотерапию. В таких способах комбинированного лечения можно преимущественно использовать более низкие дозы вводимых терапевтических средств, таким образом, избегая возможных видов токсичности или осложнений, связанных с различными видами монотерапии. В одном из вариантов осуществления антитело против LAG-3 вводят в комбинации с виды терапии описываем в настоящем описании в дозе приблизительно от 20 до 800 мг, например, приблизительно 20, 80, 240 или 800 мг. В одном из вариантов осуществления молекулу антителу против LAG-3 вводят каждую

неделю, каждые 2 недели (например, во время 1, 3, 5, 7 недели) в течение каждого цикла продолжительностью 8 недель, например, до 96 недель.

В одном из вариантов осуществления композиции, описываемой в настоящем описании, вводят в комбинации с другими молекулами антител, например, одной или более из: антитела, описываемого в настоящем описании, химиотерапевтического средства, цитотоксического средства, хирургических способов и/или способов лучевой терапии. Иллюстративные химиотерапевтические и/или цитотоксические средства, которые можно вводить в комбинации, включают антимикротубулиновые средства, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие средства, интеркаляторы, средства, способные нарушать путь передачи сигнала, средства, которые способствуют апоптозу, и облучение. Иллюстративные другие молекулы антител, которые можно вводить в комбинации, наряду с другими включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы контрольных точек (например, PD-1, PD-L1); антитела, которые стимулируют иммунную клетку (например, антитела-агонисты к GITR или CD137); антитела против злокачественной опухоли (например, ритуксимаб (Rituxan® или MabThera®), трастузумаб (Herceptin®), цетуксимаб (Erbitux®).

Под "в комбинации с" не подразумевают, что терапия или терапевтические средства должны быть введены одновременно и/или сформулированы для совместной доставки, хотя эти способы доставки входят в объем, описываемый в настоящем описании. Молекулы антитела против LAG-3 можно вводить одновременно, до или после одного или более других видов дополнительной терапии или терапевтических средств. Молекула антитела против LAG-3 и другое средство или терапевтический протокол можно вводить в любом порядке. В основном, каждое средство вводят в дозе и/или по временной схеме, предопределенной для такого средства. Следует также понимать, что дополнительное терапевтическое средство, используемое в этой комбинации, можно вводить совместно в одной композиции или вводить раздельно в различных композициях. В основном, ожидают, что дополнительные

терапевтические средства, используемые в комбинации, используют на уровнях, которые не превышают уровни, на которых их используют индивидуально. В некоторых вариантах осуществления уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем уровни, используемые индивидуально. Эффект двух видов лечения может являться частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Доставка может являться такой, что эффект первого проводимого лечения, является все еще детектируемым, когда проводят второе.

Молекулы антител можно вводить в комбинации с одним или более из существующих способов лечения злокачественных опухолей, включая, но, не ограничиваясь ими: хирургическую операцию; лучевую терапию (например, дистанционную лучевую терапию, которая включает трехмерную конформную лучевую терапию, где конструируют поле облучения.

В определенных вариантах осуществления молекулы антител против LAG-3, описываемые в настоящем описании, вводят в комбинации с одним или более ингибиторов PD-1, PD-L1 и/или PD-L2, известных в данной области. Антагонист может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, иммуноадгезин, слитый белок или олигопептид.

В некоторых вариантах осуществления другое антитело против PD-1 выбирают из MDX-1106, Merck 3475 или CT-011.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, содержащий внеклеточный участок или связывающий PD-1 участок PD-L1 или PD-L2, слитый с константной областью (например, Fc-областью последовательности иммуноглобулина).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонист связывающего антитела против PD-L1 выбирают из YW243,55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C или MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело против PD-L1, описанное в WO2007/005874. Антитело YW243,55.S70 (последовательности вариабельной области тяжелой и легкой цепей, представленные в SEQ ID No: 20 и 21

соответственно) представляет собой антитело против PD-L1, описанное в WO 2010/077634.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Альтернативные названия ниволумаба включают MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 или BMS-936558. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб (регистрационный номер CAS: 946414-94-4). Ниволумаб (также обозначаемый как BMS-936558 или MDX1106; Bristol-Myers Squibb) представляет собой моноклональное антитело IgG4, полностью принадлежащее человеку, которое блокирует PD-1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие моноклональные антитела человека, которые специфически связываются с PD-1, описаны в US 8008449, EP2161336 и WO2006/121168.

Пидилизумаб (CT-011, Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD-1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела против PD-1 описаны в WO2009/101611.

В других вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (торговое наименование Keytruda, ранее называемый ламбролизумаб, также известный как MK-3475) описан, например, у Hamid O. et al., (2013) New England Journal of Medicine, 369 (2): 134-44.

Другие антитела против PD-1 включают AMP 514 (амплиммун), LZV178 и LZV181 наряду с другими, например, антитела против PD1, описанные в US 8609089, US 2010028330 и/или US 20120114649.

В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MSB0010718C. MSB0010718C (также обозначаемый как A09-246-2; Merck Serono) представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с PD-L1. Пембролизумаб и другие гуманизированные антитела против PD-L1 описаны в WO2013/079174.

MDPL3280A (Genentech/Roche) представляет собой моноклональное антитело IgG1 человека с оптимизированной Fc, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие моноклональные антитела человека против PD-L1 описаны в патенте США № 7943743 и публикации США № 20120039906. Другие связывающие PD-L1 средства включают YW243.55.S70 (вариабельные области тяжелой и легкой

цепей представлены в SEQ ID NOs 20 и 21 в WO2010/077634) и MDX-1105 (также обозначаемый как BMS-936559 и, например, связывающие PD-L1 средства описанные в WO2007/005874).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; например, описанный в WO2010/027827 и WO2011/066342) представляет собой слитый с Fc растворимый рецептор PD-L2, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой MEDI4736.

Виды терапии злокачественной опухоли

Иллюстративные комбинации молекул антител против LAG-3 (отдельно или в комбинации с другими стимулирующими средствами) и стандартами терапии злокачественной опухоли включают по меньшей мере такие, как указаны ниже.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, описываемая в настоящем описании, используют в комбинации со стандартным химиотерапевтическим средством терапии злокачественной опухоли, включая, но, не ограничиваясь ими, анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), инъекцию бусульфана (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозинарабинозид (Cytosar-U®), инъекцию цитарабина в липосомальной форме (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegan), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), инъекцию даунорубицина цитрата в липосомальной форме (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорида (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), фосфат флударабина (Флудара®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин,

гемцитабин (дифтордезоксицитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), фоеникс (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с имплантатом кармустина (Gliadel®), тамоксифена цитрат (Нолвадекс®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекции (Hycamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®), винорелбин (Navelbine®), ибрутиниб, иделалисиб и брентуксимаб ведотин.

Иллюстративные алкилирующие средства включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты, производные этиленимин, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены): урамустин (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триэтилентиофосфорамин, темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные иллюстративные алкилирующие средства включают, но не ограничиваются ими, оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланинииприт, Alkeran®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); кармустин

(BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); ифосфамид (Ifex®); преднумустин; прокарбазин (Matulane®); мехлоретамин (также известный как азотистый прит, мустин и мехлорэтамина гидрохлорид, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тиотепу (также известную как тиофосфоамид, TESPA и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®) и бендамустин HCl (Treanda®).

Иллюстративные антрациклины включчают, например, доксорубицин (Adriamycin® и Rubex®); блеомицин (lenoxane®); даунорубицин (даурубицина гидрохлорид, дауномицин и рубидомуцина гидрохлорид, Cerubidine®); даунорубицин в лизосомальной форме (липосома с даунорубицином цитрата, DaunoXome®); митоксантрон (DHAD, Novantrone®); эпирубицин (Ellence™); идарубицин (Idamycin®, Idamycin PFS®); митомицин C (Mutamycin®); гелданамицин; гербимуцин; равидомуцин и дезаацетилравидомуцин.

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

Иллюстративные ингибиторы протеасом, которые можно использовать в комбинации с молекулами антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например,

молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade®); карфилзомиб (PX-171-007, (*S*)-4-метил-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-4-метил-1-((*R*)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((*S*)-2-(2-морфолиноацетамидо)-4-фенилбутанамидо)пентанамид); маризомиб (NPI-0052); иксазомиба цитрат (MLN-9708); деланзомиб (CEP-18770) и *O*-метил-*N*-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-*O*-метил-*N*-[(1*S*)-2-[(2*R*)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (ONX-0912).

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (например, ингибитором рецептора тирозинкиназа (RTK)). Иллюстративные ингибиторы тирозинкиназ включают, но не ограничиваются ими, ингибитор пути эпидермального фактора роста (EGF) (например, ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)), ингибитор пути фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (например, ингибитор рецептора фактор роста эндотелия сосудов (VEGFR) (например, ингибитор VEGFR-1, ингибитор VEGFR-2, ингибитор VEGFR-3)), ингибитор пути фактора роста тромбоцитов (PDGF) (например, ингибитор рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) (например, ингибитор PDGFR-β)), ингибитор RAF-1, ингибитор KIT и ингибитор RET. В некоторых вариантах осуществления средство против злокачественной опухоли, используемое в комбинации с ингибитором белка хеджехог, выбрано из группы, состоящей из: акситиниба (AG013736), босутиниба (SKI-606), седераниба (RECENTIN™, AZD2171), дазатиниба (SPRYCEL®, BMS-354825), эрлотиниба (TARCEVA®), гефитиниба (IRESSA®), иматиниба (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), лапатиниба (TYKERB®, TYVERB®), лестауртиниба (CEP-701), нератиниба (HKI-272), нилотиниба (TASIGNA®), семаксаниба (семаксиниб, SU5416), сунитиниба (SUTENT®, SU11248), тоцераниба (PALLADIA®), вандетаниба

(ZACTIMA®, ZD6474), ваталаниба (PTK787, PTK/ZK), трастузумаба (HERCEPTIN®), бевацизумаба (AVASTIN®), ритуксимаба (RITUXAN®), цетуксимаба (ERBITUX®), панитумумаба (VECTIBIX®), ранибизумаба (Lucentis®), нилотиниба (TASIGNA®), сорафениба (NEXAVAR®), алемтузумаба (CAMPATH®), гемтузумаба озогамицина (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довитиниба лактата (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаниба (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, пелитиниба (EKB-569), вандетаниба (закгима), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (линифаниба), AEE788, AP24534 (понатиниба), AV-951(тивозаниба), акситиниба, BAY 73-4506 (регорафениба), бриваниба аланината (BMS-582664), бриваниба (BMS-540215), седераниба (AZD2171), CHIR-258 (довитиниба), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, мазитиниба (AB1010), MGCD-265, мотесаниба дифосфата (AMG-706), MP-470, OSI-930, пазопаниба гидрохлорида, PD173074, сорафениба тозилата (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68(SU6668), ваталаниба, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Селективные ингибиторы тирозинкиназ выбирают из сунитиниба, эрлотиниба, гефитиниба или сорафениба.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с ингибиторами рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включая, но, не ограничиваясь ими, бевацизумаб (Avastin®), акситиниб (Inlyta®); бриваниб аланинат (BMS-582664, (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1*H*-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат); сорафениб (Nexavar®); пазопаниб (Votrient®); сунитиниб малат (Sutent®); седираниб (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатеф

(BIBF1120, CAS 928326-83-4); форетиниб (GSK1363089); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатиниб (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматиниб (Gleevec®); понатиниб (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозаниб (AV951, CAS 475108-18-0); регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниб дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0); бриваниб (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетаниб (Caprelsa® или AZD6474); мотесаниб дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации PCT № WO 02/066470); довитиниб димолочной кислоты (TKI258, CAS 852433-84-2); линфаниб (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантиниб (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртиниб (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазолил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамид (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); *N*-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[(3aα,5β,6aα)-октагидро-2-метилциклопента[*c*]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8); 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-бензамид (BHG712, CAS 940310-85-0) и афлиберцепт (Eylea®).

Иллюстративные антитела против VEGF включают, но не ограничиваются ими, моноклональное антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и моноклональное антитело против VEGF A4.6.1, продуцируемое гибридомой ATCC HB 10709; рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, получаемое согласно Presta et al., (1997) Cancer Res., 57:4593-4599. В одном из вариантов осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб (BV), также известный как rhuMAb VEGF или AVASTIN®. Оно содержит мутантные каркасные области IgG1 человека и антигенсвязывающие определяющие комплементарность области из моноклонального антитела мыши против hVEGF A.4.6.1, которое блокирует связывание VEGF человека с его рецепторами. Бевацизумаб и другие гуманизированные антитела против VEGF дополнительно описаны в патенте США № 6884879, опубликованном 26

февраля 2005 года. Дополнительные антитела включают антитела серии G6 или B20 (например, G6-31, B20-4.1), как описано в публикации PCT № WO2005/012359, публикации PCT № WO2005/044853, содержание этих патентных заявок явным образом включено в настоящее описание посредством ссылки. Касательно дополнительных антител см. патенты США № 7060269, 6582959, 6703020, 6054297; WO98/45332; WO 96/30046; WO94/10202; EP 0666868B1; публикации патентной заявки США № 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409 и 20050112126; и Popkov et al, Journal of Immunological Methods, 288: 149-164 (2004). Другие антитела включают антитела, которые связываются с функциональным эпитопом на VEGF человека, содержащем остатки F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K101, E103 и C104 или, альтернативно, содержащие остатки F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 и Q89.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с ингибитором PI3K. В одном из вариантов осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор изоформ дельта и гамма PI3K. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно использовать в комбинации, описаны, например, в WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно использовать в комбинации, включают, например, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, XL147 от Sanofi, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 и двойной PI3K (например, BEZ235 от Novartis).

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с ингибитором mTOR, например, одним или более ингибиторами mTOR, выбираемыми из одного или более из рапамицина, темсиролимуса (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226,

XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502 или PKI-587. Ридафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.$0^{4,9}$]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации PCT № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); эмсиролимус, (5-{2,4-бис[(3*S*)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[*транс*-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4) и N^2-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4*H*-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1) и XL765.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с ингибитором BRAF, например, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 и сорафениба тозилатом (Bay 43-9006).

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления комбинацию антитела против LAG-3 и ингибитор MEK используют для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественной опухоли, описываемой в настоящем описании). В некоторых вариантах

осуществления злокачественная опухоль, лечение которой проводят комбинацией, выбирают из меланомы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гемобластоза или почечноклеточной карциномы. В определенных вариантах осуществления злокачественная опухоль содержит мутацию BRAF (например, мутацию V600E BRAF), BRAF дикого типа, KRAS дикого типа или активирующую мутацию KRAS. Злокачественная опухоль может находиться на ранней, средней или поздней стадии. Любой ингибитор MEK можно использовать в комбинации, включая, но, не ограничиваясь ими, ARRY-142886, G02442104 (также известный как GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (также известный как AZD6244 орселуметиниб), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (метанон, [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-(25)-2-пиперидинил-1-азетидинил]), G-38963, G02443714 (также известный как AS703206) или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. Дополнительные примеры ингибиторов MEK описаны в WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 и WO 2009/085983, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют в комбинации с одним, двумя или всеми из оксалиплатина, лейковорина или 5-FU (например, совместного введения препаратов FOLFOX). Альтернативно или в комбинации, комбинация дополнительно включает ингибитор VEGF (например, ингибитор VEGF, как описано в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления комбинацию антитела против LAG-3, совместное введение препаратов FOLFOX и ингибитор VEGF используют для лечения злокачественной опухоли (например, злокачественной опухоли, описываемой в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль, лечение которой проводят комбинацией, выбирают из меланомы,

колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гемобластоза или почечноклеточной карциномы. Злокачественная опухоль может находиться на ранней, средней или поздней стадии.

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

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, описываемую в настоящем описании отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3), используют в комбинации с паклитакселом или средством на основе паклитаксела, например, TAXOL®, связанный с белком паклитаксел (например, ABRAXANE®). Иллюстративные средства на основе паклитаксела включают, но не ограничиваются ими, связанный с наночастицами альбумина паклитаксел (абраксан, доступный на рынке от Abraxis Bioscience), связанный с докозагексаеновой кислотой паклитаксел (DHA-паклитаксел, таксопрексин, доступный на рынке от Protarga), связанный с полиглутаминатом паклитаксел (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглюмекс, CT-2103, XYOTAX, доступный на рынке от Cell Therapeutic), активируемое опухолью пролекарство (TAP), ANG105 (ангиопеп 2, связанный с тремя молекулами паклитаксела, доступный на рынке от ImmunoGen), паклитаксел-EC-1 (паклитаксел, связанный с распознающим erbB2 пептидом EC-1; см. Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230), и конъюгированный с глюкозой паклитаксел (например, 2'-паклитакселметил-2-глюкопиранозилсукцинат, см. Liu et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (2007) 17:617-620).

Лучевую терапию можно проводить одним из нескольких способов или комбинацией способов, включая, но, не ограничиваясь

ими дистанционную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, имплантируемый исток излучения, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, лучевую терапию и постоянную или временную внутритканевая брахитерапию. Термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, доставляемой пространственно ограниченным радиоактивным веществом, вводимым в организм в или около опухоли, или другого очага пролиферативного заболевания ткани. Термин предназначен включать без ограничения воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве кондиционирования клеток по настоящему изобретению включает как твердые вещества так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источник излучения может представлять собой радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, в виде твердого источника, I-125 в виде жидкого источника или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие виды терапевтического облучения. Радиоактивное вещество также может представлять собой жидкость, получаемую из любого раствора радионуклида(ов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивную жидкость можно получать с использованием взвеси подходящей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Кроме того, радионуклид(ы) можно формировать в виде геля или радиоактивных микросфер.

Молекулы антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) можно вводить в комбинации с одним или более из существующих способов лечения злокачественных опухолей, включая, но, не ограничиваясь ими: хирургическую операцию; лучевую терапию (например, дистанционную лучевую терапию, которая включает трехмерную конформную лучевую терапию, где конструируют поле облучения, локальное облучение (например, облучение, направленное на предварительно выбранную мишень или орган) или сфокусированное облучение). Сфокусированное облучение можно выбирать из группы, состоящей из

стереотаксической радиохирургии, фракционированной стереотаксической радиохирургии и лучевой терапию с модулируемой интенсивностью. Сфокусированное облучение может характеризоваться источником излучения, выбранным из группы, состоящей из пучка частиц (протон), кобальта 60 (фотон) и линейного ускорителя (рентгеновские лучи), например, как описано в WO 2012/177624.

В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют с антителом против иммуноглобулин-подобного рецептора клеток-киллеров (также обозначаемый в настоящем описании как "антитело против KIR"), антителом к широкому спектру KIR, антителом против NKG2D и антителом против MICA. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против LAG-3, молекулы антитела против PD-1 и антитела против KIR, антитела к широкому спектру KIR, антитела против MICA или антитела против NKG2D, описываемых в настоящем описании, используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании, (например, солидной опухоли, например, солидной опухоли на поздней стадии).

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют совместно с клеточной иммунотерапией (например, провендж (например, сипулеуцел)) и необязательно в комбинации с циклофосфамидом. В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против LAG-3, молекулы антитела против PD-1, провендж и/или циклофосфамид используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, рака предстательной железы, например, рака предстательной железы на поздней стадии).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором

(например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют с вакциной, например, вакциной на основе дендритных клеток против почечноклеточной карциномы (DC-RCC). В определенных вариантах осуществления комбинацию молекулы антитела против LAG-3, молекулы антитела против PD-1 и/или вакцину DC-RCC используют для лечения злокачественной опухоли, например, злокачественной опухоли, как описано в настоящем описании (например, почечноклеточной карциномы, например, метастатической почечноклеточной карциномы (RCC)).

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют в комбинации с химиотерапией для лечения рака легких, например, немелкоклеточного рака легких. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют совместно с терапией дуплетами платины для лечения рака легких.

В еще одном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют для лечения злокачественной опухоли почки, например, почечноклеточной карциномы (RCC) или метастатической RCC. Молекулу антитела против LAG-3 можно вводить в комбинации с одним или более из: иммунологической стратегии (например, интерлейкина 2 или интерферона-α), средства с направленной доставкой (например, ингибитора VEGF, такого как моноклональное антитело против VEGF); ингибитора тирозинкиназы VEGF, такого как сунитиниб, сорафениб, акситиниб и пазопаниб; ингибитора РНКи) или ингибитора последующих медиаторов сигнального каскада VEGF, например, ингибитора мишени рапамицина (mTOR) в млекопитающих, например, эверолимуса и темсиролимуса.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3),

описываемым в настоящем описании для лечения рака поджелудочной железы, включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство, например, паклитаксел или средство на основе паклитаксела (например, состав на основе паклитаксела, такой как таксол, состав наночастиц паклитаксел, стабилизированных альбумином (например, абраксан) или липосомальный состав паклитаксела); гемцитабин (например, гемцитабин отдельно или в комбинации с AXP107-11); другие химиотерапевтические средства, такие как оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, рубитекан, эпирубицина гидрохлорид, NC-6004, цисплатин, доцетаксел (например, таксотер), митомицин C, ифосфамид; интерферон; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб); ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб); двойной ингибитор киназы (например, босутиниб, саракатиниб, лапатиниб, вандетаниб); ингибитор мультикиназ (например, сорафениб, сунитиниб, XL184, пазопаниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, AV-951, бриваниб); радиоиммунотерапия (например, XR303); вакцину против злокачественной опухоли (например, GVAX, пептид сурвивин); ингибитор COX-2 (например, целекоксиб); ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479, MK-0646); ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибитор IL-6 (например, CNTO 328); ингибитор циклинзависимых киназ (например, P276-00, UCN-01); соединение, направленное на измененный энергетический метаболизм (AEMD) (например, CPI-613); ингибитор HDAC (например, вориностат); агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, конатумумаб); ингибитор MEK (например, AS703026, селуметиниб, GSK1120212); двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, RO5126766); ингибитор сигнального каскада Notch (например, MK0752); слитый белок моноклональное антитело-антитело (например, L19IL2); куркумин; ингибитор HSP90 (например, танеспимуцин, STA-9090); rIL-2; денилейкин дифтитокс; ингибитор топоизомеразы 1 (например, иринотекан, PEP02); статин (например, симвастатин); ингибитор фактора VIIa (например, PCI-27483); ингибитор AKT (например, RX-0201); активируемое гипоксией пролекарство (например, TH-302); метформина

гидрохлорид, ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097); ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP); иммунотоксин (например, HuC242-DM4); ингибитор PARP (например, KU-0059436, велипариб); ингибитор CTLA-4 (например, CP-675.206, ипилимумаб); терапию AdV-tk; ингибитор протеасом (например, бортезомиб (велкейд), NPI-0052); тиазолидинедион (например, пиоглитазон); NPC-1C; ингибитор киназы Aurora (например, R763/AS703569), ингибитор CTGF (например, FG-3019); siG12D LODER и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную терапию), хирургическую операцию и их сочетание. В определенных вариантах осуществления в комбинацию паклитаксела или средства на основе паклитаксела и гемцитабина можно использовать с молекулами антитела против PD-1, описываемыми в настоящем описании.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения мелкоклеточного рака легких включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство, например, этопозид, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, иринотекан, топотекан, гемцитабин, липосомальный SN-38, бендамустин, темозоломид, белотекан, NK012, FR901228, флавопиридол); ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб, панитумумаб); ингибитор мультикиназ (например, сорафениб, сунитиниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, вандетаниб); вакцину против злокачественной опухоли (например, GVAX); ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия, ABT-263); ингибитор протеасом (например, бортезомиб (велкейд), NPI-0052), паклитаксел или средство на основе паклитаксела; доцетаксел; ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479); ингибитор HGF/SF (например, AMG 102, MK-0646); хлорохин; ингибитор киназы Aurora (например, MLN8237); радиоиммунотерапию (например, TF2); ингибитор HSP90 (например, танеспимуцин, STA-9090); ингибитор mTOR (например, эверолимус); Ep-CAM-/CD3-биспецифическое антитело (например, MT110); ингибитор CK-2 (например, CX-4945);

ингибитор HDAC (например, белиностат); антагонист SMO (например, BMS 833923); пептидную вакцину против злокачественной опухоли и лучевую терапию (например, лучевая терапия с модулируемой интенсивностью (IMRT), гипофракционированную лучевую терапию, лучевую терапию с гипоксией), хирургическую операцию и их сочетания.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения немелкоклеточного рака легких включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство, например, винорелбин, цисплатин, доцетаксел, пеметрексед динатрия, этопозид, гемцитабин, карбоплатин, липосомальный SN-38, TLK286, темозоломид, топотекан, пеметрексед динатрия, азацитидин, иринотекан, тегафур-гимерацил-отерацил калия, капацитабин); ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, PF-00299804, нимотузумаб, RO5083945), ингибитор MET (например, PF-02341066, ARQ 197), ингибитор киназы PI3K (например, XL147, GDC-0941), двойной ингибитор киназы Raf/MEK (например, RO5126766), двойной ингибитор киназы PI3K/mTOR (например, XL765), ингибитор SRC (например, дазатиниб), двойной ингибитор (например, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиниб, MEHD7945A, линифаниб), ингибитор мультикиназ (например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), ингибитор VEGF (например, эндостар, эндостатин, бевацизумаб, седераниб, BIBF 1120, акситиниб, тивозаниб, AZD2171), вакцину против злокачественной опухоли (например, лизосомальную вакцину BLP25, GVAX, рекомбинантную ДНК и аденовирус, экспрессирующий белок L523S), ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия), ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, NPI-0052, MLN9708), паклитаксел или средство на основе паклитаксела, доцетаксел, ингибитор рецептора IGF-1 (например, цикситумумаб, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), гидроксихлорохин, ингибитор HSP90 (например,

танеспимуцин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус), Ep-CAM-/CD3-биспецифическ антитело (например, MT110), ингибитор CK-2 (например, CX-4945), ингибитор HDAC (например, MS 275, LBH589, вориностат, вальпроевую кислоту, FR901228), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), ретиноид (например, бексаротен, третиноин), конъюгат антитело-лекарственное средство (например, SGN-15), бисфосфонат (например, золедроновую кислоту), вакцина против злокачественной опухоли (например, белагенпуматуцел-L), низкомолекулярный гепарин (LMWH) (например, тинзапарин, эноксапарин), GSK1572932A, мелатонин, талактоферрин, димесна, ингибитор топоизомеразы (например, амрубицин, этопозид, каренитецин), нелфинавир, циленгитид, ингибитор ErbB3 (например, MM-121, U3-1287), ингибитор сурвивина (например, YM155, LY2181308), эрибулина мезилат, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), пэгфилграстим, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, CS-1008), конъюгат пептид CNGRC (SEQ ID NO: 293)-TNF-альфа, дихлорацетат (DCA), ингибитор HGF (например, SCH 900105), SAR240550, агонист PPAR-гамма (например, CS-7017), ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097), эпигенетическую терапию (например, 5-азацитидин), нитроглицерин, ингибитор MEK (например, AZD6244), ингибитор циклинзависимых киназ (например, UCN-01), холестерин-Fus1, антитубулиновое средство (например, E7389), ингибитор фарнезил-OH-трансферазы (например, лонафарниб), иммунотоксин (например, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), фондапаринукс, разрушающее сосуды средство (например, AVE8062), ингибитор PD-L1 (например, MDX-1105, MDX-1106), бета-глюкан, NGR-hTNF, EMD 521873, ингибитор MEK (например, GSK1120212), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор кинезинов веретена (например, 4SC-205), направленно воздействующее на теломеры средство (например, KML-001), ингибитор пути P70 (например, LY2584702), ингибитор AKT (например, MK-2206), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор сигнального каскада Notch (например, OMP-21M18), лучевую терапию, хирургическую операцию и их сочетания.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения рака яичника включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, паклитаксел или средство на основе паклитаксела; доцетаксел; карбоплатин; гемцитабин; доксорубицин; топотекан; цисплатин; иринотекан, TLK286, ифосфамид, олапариб, оксалиплатин, мелфалан, пеметрексед динатрия, SJG-136, циклофосфамид, этопозид, децитабин); антагонист грелина (например, AEZS-130), иммунотерапию (например, APC8024, ореговомаб, OPT-821), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), двойной ингибитор (например, E7080), ингибитор мультикиназ (например, AZD0530, JI-101, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб), ON 01910.Na), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, BIBF 1120, седераниб, AZD2171), ингибитор PDGFR (например, IMC-3G3), паклитаксел, ингибитор топоизомеразы (например, каренитецин, иринотекан), ингибитор HDAC (например, вальпроат, вориностат), ингибитор рецептора фолиевой кислоты(например, фарлетузумаб), ингибитор ангиопоэтина (например, AMG 386), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор протеасом (например, карфилзомиб), ингибитор рецептора IGF-1 (например, OSI 906, AMG 479), ингибитор PARP (например, велипариб, AG014699, инипариб, MK-4827), ингибитор киназы Aurora (например, MLN8237, ENMD-2076), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), радиоиммунотерапевтическое средство (например, Hu3S193), статин (например, ловастатин), ингибитор топоизомеразы 1 (например, NKTR-102), вакцину против злокачественной опухоли (например, вакцину на основе синтетических длинных пептидов p53, аутогенную вакцину OC-DC), ингибитор mTOR (например, темсиролимус, эверолимус), ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб), антагонист рецептора ET-A (например, ZD4054), агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, CS-1008), ингибитор HGF/SF (например, AMG 102), EGEN-001, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), ингибитор

гамма-секретазы (например, RO4929097), ингибитор Wee-1 (например, MK-1775), антитубулиновое средство (например, винорелбин, E7389), иммунотоксин (например, денилейкин дифтитокс), SB-485232, разрушающее сосуды средство (например, AVE8062), ингибитор интегрина (например, EMD 525797), ингибитор кинезинов веретена (например, 4SC-205), ревлимид, ингибитор HER2 (например, MGAH22), ингибитор ErrB3 (например, MM-121), лучевую терапию и их сочетания.

В одном иллюстративном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют для лечения миеломы отдельно или в комбинации с одним или более из: химиотерапии или других средств против злокачественных опухолей (например, аналогов талидомида, например, леналидомида), HSCT (Cook R. (2008) J. Manag. Care Pharm., 14(7 Suppl):19-25), антитела против TIM3 (Hallett WHD et al., (2011) J. of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145), активированных опухолевым антигеном дендритных клеток, слияний (например, электрослияний) опухолевых клеток и дендритных клеток или вакцинации идиотипом иммуноглобулина, продуцируемым злокачественными плазматическими клетками (обзор приведен у Yi Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10).

В еще одном варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) используют для лечения злокачественной опухоли почки, например, почечноклеточной карциномы (RCC) или метастатической RCC. Молекулу антитела против PD-1 можно вводить в комбинации с одним или более из: иммунологической стратегии (например, интерлейкина-2 или интерферона-α), средства с направленной доставкой (например, ингибитора VEGF, такого как моноклональное антитело против VEGF, например, бевацизумаб (Rini B.I. et al., (2010) J. Clin. Oncol., 28(13):2137-2143)); ингибитора тирозинкиназы VEGF, такого как сунитиниб, сорафениб,

акситиниб и пазопаниб (обзор приведен у Pal S.K. et al., (2014) Clin. Advances in Hematology and Oncology, 12(2):90-99)); ингибитора РНКи) или ингибитора последующих медиаторов сигнального каскада VEGF, например, ингибитора мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), например, эверолимуса и темсиролимуса (Hudes G. et al., (2007) N. Engl. J. Med., 356(22):2271-2281, Motzer R.J. et al., (2008) Lancet, 372: 449-456).

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения хронического миелогенного лейкоза (AML) по изобретению включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, цитарабин, гидроксимочевина, клофарабин, мелфалан, тиотепа, флударабин, бусульфан, этопозид, кордицепин, пентостатин, капецитабин, азацитидин, циклофосфамид, кладрибин, топотекан), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, двойной ингибитор (например, дазатиниб, босутиниб), ингибитор мультикиназ (например, DCC-2036, понатиниб, сорафениб, сунитиниб, RGB-286638)), интерферон-альфа, стероиды, индуцирующее апаптоз средство (например, омацетаксин мепесуццинат), иммунотерапию (например, аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанное с микрочастицей антитело против CD3/anti-CD28, аутогенный цитокин, индуцируемый клетками-киллерами (CIK), AHN-12), CD52 средство, обеспечивающее направленную доставку (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, танеспимуцин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус), антагонист SMO (например, BMS 833923), ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), Гидроксихлорохин, ретиноид (например, фенретинид), ингибитор циклинзависимых киназ (например, UCN-01), ингибитор HDAC (например, белиностат, вориностат, JNJ-26481585), ингибитор PARP (например, велипариб), антагонист MDM2 (например, RO5045337), ингибитор киназы Aurora B (например, TAK-901), радиоиммунотерапию (например, меченное

актинием-225 антитело против CD33 HuM195), ингибитор Hedgehog (например, PF-04449913), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), KB004, вакцину против злокачественной опухоли (например, AG858), трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их сочетания.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, флударабин, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, хлорамбуцил, бендамустин, хлорамбуцил, бусульфан, гемцитабин, мелфалан, пентостатин, митоксантрон, 5-азацитидин, пеметрексед динатрия), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), ингибитор BTK (например, PCI-32765), ингибитор мультикиназ (например, MGCD265, RGB-286638), обеспечивающее направленную на доставку к CD-20 средство (например, ритуксимаб, офатумумаб, RO5072759, LFB-R603), обеспечивающее направленную на доставку к CD52 средство (например, алемтузумаб), преднизолон, дарбепоэтин альфа, леналидомид, ингибитор Bcl-2 (например, ABT-263), иммунотерапию (например, аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанной с микрочастицами антитело против CD3/CD28, аутогенные индуцируемые цитокином клетки-киллеры (CIK)), ингибитор HDAC (например, вориностат, вальпроевую кислоту, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), ингибитор XIAP (например, AEG35156), обеспечивающее направленную на доставку к CD-74 средство (например, милатузумаб), ингибитор mTOR (например, эверолимус), AT-101, иммунотоксин (например, CAT-8015, антитело против Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), обеспечивающее направленную доставку к CD37 средство (например, TRU-016), радиоиммунотерапию (например, 131-тозитумомаб), гидроксихлорохин, перифосин, ингибитор SRC (например, дазатиниб), талидомид, ингибитор PI3K дельта (например, CAL-101), ретиноид (например, фенретинид), антагонист MDM2 (например, RO5045337), плериксафор, ингибитор

киназы Aurora (например, MLN8237, TAK-901), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), обеспечивающее направленную доставку к CD-19 средство (например, MEDI-551, MOR208), ингибитор MEK (например, ABT-348), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), иктивируемое гипоксией пролекарство (например, TH-302), паклитаксел или средство на основе паклитаксела, ингибитор HSP90, ингибитор AKT (например, MK2206), ингибитор HMG-CoA (например, симвастатин), GNKG186, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их сочетание.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения острого лимфоцитарного лейкоза (ALL) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, преднизолон, дексаметазон, винкристин, аспарагиназа, даунорубицин, циклофосфамид, цитарабин, этопозид, тиогуанин, меркаптопурин, клофарабин, липосомальн аннамицин, бусульфан, этопозид, капецитабин, децитабин, азацитидин, топотекан, темозоломид), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, ингибитор мультикиназ (например, сорафениб)), средство обеспечивающее направленную доставку к CD-20 (например, ритуксимаб), средство обеспечивающее направленную доставку к CD52 (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ингибитор mTOR (например, эверолимус, рапамицин), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), метотрексат, аспарагиназа, средство обеспечивающее направленную доставку к CD-22 (например, эпратузумаб, инотузумаб), иммунотерапию (например, аутогенный индуцируемые цитокином клетки-киллеры (CIK), AHN-12), блинатумомаб, ингибитор циклинзависимых киназ (например, UCN-01), средство, обеспечивающее направленную доставку к CD45 (например, BC8), антагонист MDM2 (например, RO5045337), иммунотоксин (например,

CAT-8015, DT2219ARL), ингибитор HDAC (например, JNJ-26481585), JVRS-100, паклитаксел или средство на основе паклитаксела, ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), ингибитор PARP (например, велипариб), EZN-2285, лучевую терапию, стероид, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток или их сочетание.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения острого миелолейкоза (AML) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, цитарабин, даунорубицин, идарубицин, клофарабин, децитабин, возароксин, азацитидин, клофарабин, рибавирин, CPX-351, треосульфан, элацитарабин, азацитидин), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, ингибитор мультикиназ (например, мидостаурин, SU 11248, квизартиниб, сорафиниб)), иммунотоксин (например, гемтузумаб озогамицин), слитый белок DT388IL3, ингибитор HDAC (например, вориностат, LBH589), плериксафор, ингибитор mTOR (например, эверолимус), ингибитор SRC (например, дазатиниб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ретиноид (например, бексаротен, ингибитор киназы Aurora (например, BI 811283), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор Polo-подобной киназы (например, BI 6727), ценерсен, средство, обеспечивающее направленную доставку к CD45 (например, BC8), ингибитор циклинзависимых киназ (например, UCN-01), антагонист MDM2 (например, RO5045337), ингибитор mTOR (например, эверолимус), LY573636-натрий, ZRx-101, MLN4924, леналидомид, иммунотерапию (например, AHN-12), гистамина дигидрохлорид, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их сочетание.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения

множественной миеломы (ММ) включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, мелфалан, амифостин, циклофосфамид, доксорубицин, клофарабин, бендамустин, флударабин, адриамицин, SyB L-0501), талидомид, леналидомид, дексаметазон, преднизон, помалидомид, ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, MLN9708), вакцину против злокачественной опухоли (например, GVAX), средство, обеспечивающее направленную доставку к CD-40 (например, SGN-40, CHIR-12,12), перифосин, золедроновую кислоту, иммунотерапию (например, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), ингибитор HDAC (например, вориностат, LBH589, AR-42), аплидин, ингибитор циклинзависимых киназ (например, PD-0332991, динациклиб), триоксид мышьяка, CB3304, ингибитор HSP90 (например, KW-2478), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, цетуксимаб), ингибитор мультикиназ (например, AT9283)), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), плериксафор, ингибитор MEK (например, AZD6244), IPH2101, аторвастатин, иммунотоксин (например, BB-10901), NPI-0052, радиоиммуно терапевтическое средство (например, иттрий Y90 ибритумомаб тиуксетан), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), MLN4924, ингибитор киназы Aurora (например, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, ингибитор CK-2 (например, CX-4945), лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их сочетание.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулой антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения рака предстательной железы включает, но не ограничивается ими, химиотерапевтическое средство (например, доцетаксел, карбоплатин, флударабин), абиратерон, гормональную терапию (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерона ацетат, кетоконазол, аминоглютетимид, абареликс, дегареликс, лейпролид, гозерелин, трипторелин, бузерелин), ингибитор тирозинкиназы (например, двойной ингибитор киназы (например, лапатаниб), ингибитор мультикиназ (например, сорафениб, сунитиниб)), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), TAK-700, вакцину против

злокачественной опухоли (например, BPX-101, PEP223), леналидомид, TOK-001, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб), TRC105, ингибитор киназы Aurora A (например, MLN8237), ингибитор протеасом (например, бортезомиб), OGX-011, радиоиммунотерапию (например, HuJ591-GS), ингибитор HDAC (например, вальпроевую кислоту, SB939, LBH589), гидроксихлорохин, ингибитор mTOR (например, эверолимус), довитиниба лактат, дииндолилметан, эфавиренз, OGX-427, генистеин, IMC-3G3, бафетиниб, CP-675,206, лучевую терапию, хирургическую операцию или их сочетание.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулы антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения HNSCC включает, но не ограничивается ими, одно или то и другое из Соединения A8, как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в публикации PCT № WO2010/029082), и цетуксимаба (например, эрбитукс, доступный на рынке от BMS). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A8 или соединение, родственное A8) представляет собой модулятор PI3K, например, ингибитор PI3K. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, цетуксимаб) модулирует, например, ингибирует EGFR. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность PI3K или EGFR по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулами антител против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения рака желудка, например, с высоким значением MSI и/или EBV+ рака желудка, включает, но не ограничивается ими, соединение A8, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO2010/029082). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A8

или соединение, родственное A8) представляет собой модулятор PI3K, например, ингибитор PI3K. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность PI3K по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулы антитела против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения рака желудка, например, с высоким значением MSI и/или RNF43-инактивированного рака желудка, включает, но не ограничивается ими, соединение A28, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO2010/101849). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A28 или соединение, родственное A28) представляет собой модулятор, например, ингибитор поркупина. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность поркупина по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулами антител против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения стромальной опухоли GI (GIST), включает, но не ограничивается ими, соединение A16, как описано в настоящем описании (или соединение, описанное в публикации PCT № WO1999/003854). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A16 или соединение, родственное A16) представляет собой модулятор, например, ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность тирозинкиназы по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулами антител против LAG-3 отдельно или в

комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения NSCLC, например, плоскоклеточной карциномы или аденокарциномы, включает, но не ограничивается ими, одно или то и другое из соединения A17, как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в патенте США № 7767675 и 8420645), и соединения A23, как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в публикации PCT № WO2003/077914). В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A17 или соединение, родственное A17) модулирует, например, ингибирует c-MET. В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A23 или соединение, родственное A23) модулирует, например, ингибирует Alk. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность одного или обоих c-MET или Alk по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет мутацию EGFR.

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулами антител против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения меланомы (например, NRAS меланома) включает, но не ограничивается ими, одно или то и другое из соединения A24, как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в патентах США № 8415355 и 8685980), и соединения A34 как описано в настоящем описании (или соединения, описанного в публикации PCT № WO2003/077914). В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A24 или соединение, родственное A24) модулирует, например, ингибирует одно или более из JAK и CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления соединение (например, соединение A34 или соединение, родственное A34) модулирует, например, ингибирует MEK. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность одного или более из JAK, CDK4/6 и MEK по сравнению с контрольной клеткой или

эталонным значением.

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

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

Пример подходящих терапевтических средств для использования в комбинации с молекулами антител против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) для лечения

колоректального рака включает, но не ограничивается ими, одно или то и другое из соединения A29, как описано в настоящем описании (или соединение публикация PCT № WO2011/025927), и цетуксимаба (например, эрбитукса, доступного на рынке от BMS). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение A29 или соединение, родственное A29) модулирует, например, ингибирует BRAF. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, цетуксимаб) модулирует, например, ингибирует EGFR. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль имеет, или идентифицируют, что она имеет повышенные уровни или активность BRAF или EGFR по сравнению с контрольной клеткой или эталонным значением.

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

В некоторых вариантах осуществления пациент сначала получает лечение всеми тремя из соединения A8, цетуксимаба и молекулы антитела против LAG-3 (необязательно в комбинации с молекулой антитела против PD-1a или молекулой антитела против TIM-3). Такое лечение продолжается в течение периода времени, например, предопределенного периода времени, например, приблизительно 6, 8, 10 или 12 месяцев. Затем дозу соединения A8 и/или цетуксимаба уменьшать, таким образом, чтобы поддерживающая фаза включала лечение молекулой антитела против LAG-3 (например, в качестве монотерапии или в комбинации с молекулой антитела против PD-1a или молекулой антитела против TIM-3), но не соединением A8 или цетуксимабом.

В других вариантах осуществления три соединения (соединение A8, цетуксимаб и молекулу антитела против LAG-3 необязательно в комбинации с молекулой антитела против PD-1a или молекулой антитела TIM-3) вводят последовательно в начале лечения. Например, сначала можно вводить соединение A8 и цетуксимаб, как описано выше. Затем к схеме лечения добавляют молекулу антитела против LAG-3 (необязательно в комбинации с молекулой антитела против PD-1a или молекулой антитела против TIM-3). Затем дозу соединения A8 и/или цетуксимаб можно уменьшать, как описано выше.

Иллюстративные дозы для трех (или более) средств схемы лечения являются такими, как указано ниже. Молекулу антитела против LAG-3 можно вводить, например, в дозе приблизительно от 1 до 40 мг/кг, например, от 1 до 30 мг/кг, например, приблизительно от 5 до 25 мг/кг, приблизительно от 10 до 20 мг/кг, приблизительно от 1 до 5 мг/кг или приблизительно 3 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления соединение A8 вводят в дозе приблизительно 200-300, 300-400 или 200-400 мг. В некоторых вариантах осуществления цетуксимаб вводят в начальной дозе 400 мг/м^2 в виде 120-минута внутривенной инфузии с последующими 250 мг/м^2 каждую неделю вливаемыми в течение 60 минут. В вариантах осуществления одно или более из соединения A8, цетуксимаба, и молекулы антитела LAG-3 вводят в дозе, которая является ниже чем доза, в которой такое средство, как правило, вводят в качестве монотерапии, например, приблизительно 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% ниже, чем доза, в которой такое средство, как правило, вводят в качестве монотерапии. В вариантах осуществления одно или более из соединения A8, цетуксимаба и молекулы антитела против LAG-3 вводят в дозе, которая является ниже, чем в доза такого средства, приводимого в этом абзаце, например, приблизительно 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60%, 60-70%, 70-80% или 80-90% ниже, чем доза такого средства, приводимого в этом абзаце. В определенных вариантах осуществления концентрация соединения A8, которая является необходимой для получения ингибирования, например, ингибирование

роста, является ниже, когда соединение A8 вводят в комбинации с один или тем и другим из цетуксимаба и молекулы антитела против LAG-3, чем когда соединения A8 вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления концентрацию цетуксимаба, которая является необходимой для получения ингибирования, например, ингибирования роста, является ниже когда цетуксимаб вводят в комбинации с одним или те и другим из соединения A8 и молекулы антитела против LAG-3, чем когда цетуксимаб вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления концентрация молекулы антитела против LAG-3, которая является необходимой для получения ингибирования, например, ингибирования роста, является ниже, когда молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с один или тем и другим из цетуксимаба и соединения A8, чем когда молекулу антитела против LAG-3 вводят отдельно.

Дополнительно в настоящем описании описан способ лечения злокачественной опухоли молекулами антител против LAG-3 отдельно или в комбинации с другим иммуномодулятором (например, молекулой антитела против PD-1, против PD-L1 или против TIM-3) и средством с направленной доставкой против злокачественной опухоли, например, средством, которое направленно воздействует на один или более белков. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят молекулу антитела против LAG-3 (и необязательно другой иммуномодулятор(ы)), а затем средство с направленной доставкой против злокачественной опухоли вводят. Промежуток времени между введением молекулы антитела против LAG-3 и средство с направленной доставкой против злокачественной опухоли может составлять, например, 10, 20 или 30 минут, 1, 2, 4, 6 или 12 часов или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток, или любой промежуток времени в этом диапазоне. В определенных вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят повторно в течение периода времени (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 4, 8, 12, 16 или 20 недель, или любого промежутка времени в этом диапазоне) перед тем как вводят средство с направленной доставкой против злокачественной опухоли. В других вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 и средство с направленной доставкой против злокачественной опухоли вводят по

существу одновременно.

Инфекционные заболевания

Другие способы по изобретению используют для лечения пациентов, которые подвергались действию конкретных токсинов или патогенов. Таким образом, другой аспект изобретения относится к способу лечения инфекционного заболевания у индивидуума, включающему введение индивидууму молекулы антитела против LAG-3, таким образом, что у индивидуума лечат инфекционное заболевание.

При лечении инфекции (например, острой и/или хронической) введение молекул антител против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения в дополнение к или вместо стимуляции естественной иммунной защиты организма от инфекции. Естественная иммунная защита хозяина от инфекции включает, но не ограничиваются ими, воспаление, лихорадку, опосредованную антителами иммунную защиту организма, опосредованную Т-лимфоцитами иммунную защиту организма, включая секрецию лимфокинов и цитотоксические Т-клетки (особенно во время вирусной инфекции), комплементопосредованный лизис и опсонизацию (облегченный фагоцитоз) и фагоцитоз. Способность молекул антител против LAG-3 повторно активировать дисфункциональные Т-клетки является пригодной для лечения хронических инфекций, в частности хронических инфекций, при которых клеточный иммунитет является важным для полного выздоровления.

Аналогично его применению в отношении опухолей, как указано выше, опосредованную блокаду антителом LAG-3 можно использовать отдельно или в качестве адъюванта в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа к патогенам, токсинам и аутоантигенам. Примеры патогенов, для которых такой терапевтический подход может быть особенно пригодным, включают патогены, для которых в настоящее время не существует эффективной вакцины, или патогены, для которых общепринятые вакцины не являются полностью эффективными. Они включают, но не ограничиваются ими, гепатит (A, B, и C), грипп, ВИЧ, герпес, лямбию, малярию, лейшманию, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*

Aeruginosa. Блокада LAG-3 является особенно пригодной против установленных инфекций агентами, таким как ВИЧ, которые презентуют измененные антигены при протекании инфекций. Эти новые эпитопы распознаются как чужеродные в момент введения антитела против LAG-3 человека, таким образом, вызывая сильный Т-клеточный ответ, который не ослабляется отрицательными сигналами посредством LAG-3.

Вирусы

Для инфекций, вызываемых вирусами, молекулы антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать посредством применения одновременно, до или после применения стандартных видов терапии лечения вирусных инфекций. Такие стандартные виды терапии изменяются в зависимости от типа вируса, хотя в большинстве случаев эффективным может являться введение сыворотки человека, содержащей антитела (например, IgA, IgG), специфичные к вирусу.

Некоторые примеры патогенных вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами, включают гепатит (A, B или C), вирус гриппа (A, B или C), ВИЧ, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, CMV, вирус Эпштейна-Барр), аденовирус, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус коксаки, короновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюсков, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

В одном из вариантов осуществления инфекция представляет собой инфекцию гриппа. Инфекция гриппа может приводить к лихорадке, кашлю, миалгии, головной боли и чувству общего недомогания, которые часто возникают во время сезонных эпидемий. Грипп также связан с рядом постинфекционных нарушений, таких как энцефалит, миоперикардит, синдром Гудпасчера и синдром Рейе. Инфекция гриппа также подавляет нормальную легочную антибактериальную защиту, таким образом, что пациенты, выздоравливающие от гриппа, имеют повышенный риск развития

бактериальной пневмонии. Поверхность белков вируса гриппа характеризуется заметной антигенной изменчивостью, возникающей в результате мутации и рекомбинации. Таким образом, цитолитические Т-лимфоциты являются основным средством хозяина для элиминации вируса после инфекции. Грипп классифицируют на три основных типа: A, B и C. Грипп A является уникальным в том, что он инфицирует как люди, так и многих других животных (например, свиней, лошадей, птиц и тюленей) и является основной причиной пандемий гриппа. Также, когда клетка инфицируется двумя различными штаммами гриппа A, сегментированные геномы РНК двух типов родительских вирусов смешиваются во время репликации с образованием гибридного репликанта, что приводит к новым пандемическим штаммам. Грипп B не реплицируется в животных и, таким образом, обладает меньшей генетической изменчивостью, и грипп C имеет только один серотип.

Большая часть общепринятых терапий является снимающей симптомы, обусловленные инфекцией, тогда как иммунный ответ хозяина фактически очищает от заболевания. Однако определенные штаммы (например, грипп A) могут вызывать более серьезное заболевание и гибель. Грипп A можно лечить клинически и профилактически введением ингибиторов циклических аминов амантадин и риматадина, которые ингибируют вирусную репликацию. Однако клиническая применимость таких лекарственных средств ограничена, вследствие относительного высокой частоты появления неблагоприятных реакций, их узкого противовирусного спектра (только грипп A) и способности вируса становиться резистентным. Введение антитела IgG сыворотки к основным белкам поверхности гриппа гемагглютинину и нейраминидазе может предотвращать легочную инфекцию, тогда как IgA слизистой оболочки является необходимым для профилактики инфекции верхних дыхательных путей и трахеи. Наиболее эффективное существующее в настоящее время лечения гриппа заключается в вакцинации с введением вируса, инактивированного формалином или β-пропиолактоном. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигеном гриппа или вакциной против гриппа.

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

Вирус гепатита B (HB-V) представляет собой самый инфекционный известный known передающийся с кровью патоген. Он является основной причиной острых и хронических гепатитов и печеночной карциномы, а также пожизненной хронической инфекцией. После инфекции вирус реплицируется в гепатоцитах, которые затем также выделяют поверхностный антиген HBsAg. Детекцию избыточных уровней HBsAg в сыворотке используют как стандартный способ диагностики инфекции гепатита B. Острая инфекция может разрешаться, или она может развиваться в хроническую устойчивую инфекцию. Существующие в настоящее время виды лечения хронического HBV включают α-интерферон, который повышает экспрессию лейкоцитарного антигена человека I класса (HLA) на поверхности гепатоцитов, таким образом облегчая их распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами. Кроме того, аналоги нуклеозидов ганцикловир, фамцикловир и ламивудин также демонстрировали некоторую эффективность при лечении инфекции HBV в клинических испытаниях. Дополнительные виды лечения для HBV включают пегилированный а-интерферон, аденфовир, энтекавир и телбивудин. Несмотря на то, что пассивный иммунитет можно получать в результате исходного введения сывороточных антител против HBsAg, вакцинация инактивированным или рекомбинантным HBsAg также придает устойчивость по отношению к инфекции. Для терапевтического преимущества молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами терапии для инфекций гепатита B. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с антигеном гепатита B или вакциной против гепатита B, и необязательно в комбинации с содержащим алюминий адъювантом.

Инфекция вирусом гепатита C (HC-V) может приводить к хронической форме гепатита, приводящей к циррозу. Несмотря на то, что симптомы являются схожими с инфекциями, вызываемыми

гепатитом B, в отличие от HB-V, инфицированные хозяева могут быть бессимптомными в течение 10-20 лет. Молекулу антитела против LAG-3 можно вводить в качестве монотерапии (или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3), или всеми указанные выше можно комбинировать со стандартом лечения инфекции гепатита C. Например, молекулу антитела против LAG-3 можно вводить с одним или более из Sovaldi (софосбувира) Olysio (симепревира) плюс рибавирин или пегилированный интерферон. Несмотря на то, что схемы лечения, которые включают Incivek (телапревир) или Victrelis (боцепревир) плюс рибавирин и пегилированный интерферон также одобрены, они связаны с повышенной частотой побочных эффектов и более длительной продолжительностью лечения, и, таким образом, их не считают предпочтительными схемами лечения.

Общепринятое лечение инфекции HC-V включает введение комбинации α-интерферона и рибавирина. Перспективным потенциалом терапии инфекций HC-V является ингибитор протеазы телапревир (VX-960). Дополнительные виды лечения включают: антитело против PD-1 (например, MDX-1106, Medarex), бавитуксимаб (антитело, которое связывается с анионным фосфолипидом фосфатидилсерином зависимым от B2-гликопротеина I образом, Peregrine Pharmaceuticals), антитело(ала) против белка E2 оболочки вируса HPV (например, ATL 6865–Ab68+Ab65, XTL Pharmaceuticals) и Civacir® (поликлональный иммуноглобин человека против HCV). Молекулы антитела против LAG-3 можно комбинировать с одним или более из этих видов лечения инфекций гепатита C для получения терапевтического преимущества. Ингибиторы протеазы, полимеразы и NS5A, которые можно использовать в комбинации с молекулами антитела против LAG-3 для конкретного лечения инфекции гепатита C, включают ингибиторы, описанные в US 2013/0045202, включенное в настоящее описание посредством ссылки.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой вирус кори. После инкубация 9-11 суток у хозяев, инфицированных вирусом кори, развивается лихорадка, кашель, ринит и

конъюнктивит. В течение 1-2 суток развивается эритематозная, макулопапулезная сыпь, которая быстро распространяется по всему организму. Вследствие того, что инфекция также подавляет клеточный иммунитет, хозяин подвергается более высокому риску возникновения бактериальных суперинфекций, включая отит среднего уха, пневмонию и постинфекционный энцефаломиелит. Острая инфекция ассоциирована со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно у плохо питающихся подростков.

Лечение кори включает пассивное введение объединенных IgG человека, что может предотвращать инфекцию у неиммунизированных индивидуумов, даже если проходит более одной недели после воздействия. Однако предварительная иммунизация живым, аттенуированным вирусом является наиболее эффективным лечением и профилактикой заболевания более чем у 95% прошедших иммунизацию. Вследствие того, что существует один серотип этого вируса, единичная иммунизация или инфекция, как правило, результаты пожизненному иммунитету к последующей инфекции.

У небольшой доли инфицированных хозяев корь может развиваться в SSPE, который представляет собой хроническое прогрессирующее неврологическое нарушение, возникающее в результате персистирующей инфекции центральной нервной системы. SSPE вызывается клональными вариантами вируса кори с дефектами, которые нарушают сборку и почкование вириона. Для таких пациентов желательными являются реактивированные Т-клетки с молекулами антитела против LAG-3, чтобы облегчать выведение вируса.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой ВИЧ. ВИЧ атакует CD4+-клетки, включая Т-лимфоциты, моноцит-макрофаги, фолликулярные дендритные клетки и клетки Лангерганса, и CD4+ хелперные/индуцирующие клетки истощаются. В результате хозяин приобретает серьезный дефект клеточного иммунитета. Инфекция ВИЧ приводит к СПИД по меньшей мере у 50% индивидуумов и передается при сексуальном контакте, введении инфицированной крови или препаратов крови, искусственном осеменении инфицированной семенной жидкостью, воздействии содержащих кровь игл или шприцов и путем переноса от инфицированной матери

ребенку во время родов.

У хозяина, инфицированного ВИЧ, могут не проявляться симптомы или могут развиваться острое заболевание, которое похоже на мононуклеозную лихорадку, головную боль, боль в горле, чувство общего недомогания и высыпание. Симптомы могут прогрессировать до прогрессирующей иммунной дисфункции, включая стойкую лихорадку, ночную потливость, потерю массы, диарею неясной этиологии, экзему, псориаз, себорейный дерматит, опоясывающий лишай, кандидоз полости рта и волосистая лейкоплакия полости рта. Оппортунистические инфекции хозяина паразитами широко распространены у пациентов, у которых инфекции развиваются в СПИД.

Виды лечения ВИЧ включают виды противовирусной терапии, включая аналоги нуклеозидов, зидовудин (AST) отдельно или в комбинации с диданозином или зальцитабином, дидезоксиинозин, дидезоксицитидин, ламидвудин, ставудин; ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин, невирапин, ловирид, и ингибиторы протеиназы, такие как саквинавир, ритонавир, индинавир и нелфинавир. Для терапевтического преимущества молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения инфекций ВИЧ.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой цитомегаловирус (CMV). Инфекция CMV часто связана с устойчивой, латентной и рецидивирующей инфекцией. CMV инфицирует и остается латентным в моноцитах и клетках-предшественниках гранулоцит-моноцит. Клинические симптомы CMV включают мононуклеозподобные симптомы (т.е. лихорадку, припухшие железы, чувство общего недомогания) и склонность к появлению аллергических кожных высыпаний в ответ на антибиотики. Вирус распространяется при прямом контакте. Вирус выделяется в моче, слюне, семенной жидкости и в меньшей степени в других жидкостях организма. Передача также может происходить от инфицированной матери ее плоду или новорожденному, и посредством переливания крови и трансплантации органов. Инфекция CMV в основном приводит к

нарушению клеточного иммунитета, характеризуемому ослабленными реакциями бласттрансформации на неспецифические митогены и специфические антигены CMV, пониженной цитотоксической способностью и увеличенным числом лимфоцитов CD8 по отношению к CD4+ лимфоцитам.

Виды лечения инфекции CMV включают противовирусные средства ганцикловир, фоскарнет и цидовир, но эти лекарственные средства, как правило, назначают только пациентам с иммунной недостаточностью. Для терапевтического преимущества молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения цитомегаловирусных инфекций.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой вирус Эпштейна-Барр (EBV). EBV может вызывать устойчивые и латентные инфекции и преимущественно атакует B-клетки. Инфекция EBV приводит к клиническому состоянию инфекционного мононуклеоза, который включает лихорадку, боль в горле, часто с экссудатом, генерализованной лимфаденопатии и спленомегалии. Также присутствует гепатит, на фоне которого может желтуха развиваться.

Несмотря на то, что обычные виды лечения инфекций EBV направлены на ослабление симптомов, EBV ассоциирован с развитием определенных злокачественных опухолей, таких как лимфома Беркитта и злокачественная опухоль носоглотки. Таким образом, клиренс вирусной инфекции до того, как возникнут эти осложнения, принесет существенную пользу. Для терапевтического преимущества молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения инфекций вирусом Эпштейна-Барр.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой вирус простого герпеса (HSV). HSV передается при прямом контакте с инфицированным хозяином. Контактная инфекция может быть бессимптомной, но, как правило, приводит к волдырям, содержащим инфекционные частицы. Заболевание проявляется в виде циклов

активных периодов заболевания, во время которых появляются и исчезают поражения, т.к. вирус латентно инфицирует нервный ганглий до последующих вспышек. Поражения могут находиться на лице, половых органах, глазах и/или руках. В некоторых случаях инфекция может также вызывать энцефалит.

Виды лечения инфекций герпеса направлены преимущественно на разрешение симптоматических вспышек и включают системные противовирусные лекарственные средства, такие как: ацикловир (например, Zovirax®), валоцикловир, фамцикловир, пенцикловир и местные лекарственные средства, такие как докозанол (Abreva®), тромантадин и зилактин. Клиренс латентных инфекций герпеса принесет существенное клиническое преимущество. Для терапевтического преимущества молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения инфекций вируса герпеса.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1, HTLV-2). HTLV передается при сексуальном контакте, грудном кормлении или посредством воздействия разраженной крови. Вирус активирует подгруппу T_H-клеток, называемых Th1-клетки, что приводит к их избыточной пролиферации и сверхпродукции родственных Th1 цитокинов (например, IFN-γ и TNF-α). Это в свою очередь приводит к подавлению Th2-лимфоцитов и снижению продукции цитокинов Th2 (например, IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13), что вызывает уменьшение способности инфицированного хозяина развивать адекватный иммунный ответ на инвазивные организмы, для которого необходимым является Th2-зависимый ответ для клиренса (например, паразитарных инфекций, продукции мукозальных и гуморальных антител).

Инфекции HTLV приводят к оппортунистическим инфекциям, приводящим к бронхоэктазу, дерматиту и суперинфекциям *Staphylococcus* spp. и *Strongyloides* spp., что приводит к гибели от полимикробного сепсиса. Инфекция HTLV также может

непосредственно приводить к Т-клеточному лейкозу/лимфоме взрослых и к прогрессирующей демиелинизирующей болезни верхних мотонейронов, известной как HAM/TSP. Клиренс латентных инфекций HTLV принесет существенное клиническое преимущество. Для терапевтического преимущества молекулы антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения инфекций HTLV.

В другом варианте осуществления инфекция представляет собой вирус папилломы человека (HPV). HPV преимущественно поражает кератиноциты и проявляется в двух формах: кожной и генитальной. Полагают, что передача происходит при прямом контакте и/или сексуальной активности. Кожная и генитальная инфекция HPV инфекция может приводить к кондиломам и латентным инфекциям, и в некоторых случаях к рецидивирующим инфекциям, которые подавляются иммунитетом хозяина, который подавляет симптомы и блокирует появление кондилом, но оставляет хозяина способным передавать инфекцию остальным.

Инфекция HPV также может приводить к определенным злокачественным опухолям, таким как рак шейки матки, рак анального канала, злокачественная опухоль наружных женских половых органов, злокачественная опухоль полового члена и злокачественная опухоль ротоглотки. Не существует известных лекарственных для инфекции HPV, но существующее в настоящее время лечение заключается в местном применении имиквимода, который стимулирует иммунную систему атаковать пораженную область. Клиренс латентных инфекций HPV принесет существенное клиническое преимущество. Для терапевтического преимущества молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно комбинировать с общепринятыми видами лечения инфекций HPV.

Бактериальные инфекции

Некоторые примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по изобретению, включают сифилис, хламидию, бактерии риккетсии, микобактерии, стафилококки,

стрептококки, пневмококки, менингококки и гонококки, клебсиеллу, протеус, серратию, синегнойную палочку, легионеллы, дифтерию, сальмонеллы, бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма. Молекулу антитела против LAG-3 (отдельно или в комбинации с молекулой антитела против PD-1, антитела против PD-L1 или антитела против TIM-3) можно использовать в комбинации с существующими способами лечения указанных выше инфекций. Например, виды лечения сифилиса включают пенициллин (например, пенициллин G), тетрациклин, доксициклин, цефтриаксон и азитромицин.

Болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*, передается людям через укусы клещей. Заболевание сначала проявляется как локализованное высыпание с последующими гриппоподобными симптомами, включая чувство общего недомогания, лихорадку, головную боль, скованность мышц шеи и артралгию. Дальнейшие проявления могут включать мигрирующий и полисуставной артрит, неврологические поражения и поражения сердца с параличом черепно-мозгового нерва и радикулопатию, миокардит и аритмию. Некоторые случаи болезни Лайма становятся устойчивыми, что приводит к необратимым повреждениям, аналогичным третичному сифилису. Существующая в настоящее время терапия болезни Лайма включает преимущественно введение антибиотиков. Устойчивые к антибиотику штаммы можно лечить гидроксихлорохином или метотрексатом. Резистентных к антибиотикам пациентов с нейропатической болью можно лечить габапентином. Миноциклин может являться пригодным при болезни Лайма на поздней стадии/хронической болезни Лайма с неврологическими или другими воспалительными проявлениями.

Другие формы боррелиоза, такие как формы боррелиоза, вызываемые *B. recurentis*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parikeri.*, *B. hispanica*, *B. duttonii* и *B. persica*, а также лептоспироз (например, *L. interrogans*), как правило, разрешаются спонтанно, за исключением тех случаев когда титры в крови достигают концентраций, которые вызывают внутрипеченочную обструкцию.

Грибы и паразиты

Некоторые примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, которые моно лечить способами по изобретению, включают *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т.д.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger* и т.д.), *Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum.*

Некоторые примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по изобретению, включают *Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis.*

Дополнительные способы комбинированного лечения

В настоящем описании предоставлены комбинации молекул антител против LAG-3 с одним или более вторыми терапевтическими средствами. Многие из комбинаций в этом разделе являются пригодными для лечения злокачественной опухоли, а также описаны другие показания. Этот раздел посвящен комбинациям молекул антител против LAG-3 необязательно в комбинации с одним или более иммуномодуляторов (например, молекулой антитела против PD-1, молекула антитела против TIM-3 или молекула антитела против PD-L1), с один или более средств, описанных в таблице 7. В комбинациях в настоящем описании ниже в одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1, выбираемую из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 286; аминокислотную последовательность VHCDR2SEQ ID NO: 2 и аминокислотную последовательность VHCDR3 SEQ ID NO: 3 и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR SEQ ID NO: 10, аминокислотную последовательность VLCDR2 SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность VLCDR3 SEQ ID NO: 12.

В одном из вариантов осуществления молекула антитела против LAG-3, например, молекула антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором PKC, сотрастаурином (соединением A1) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2005/039549, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор PKC представляет собой сотрастаурин (соединение A1) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2005/039549. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации со сотрастаурином (соединением A1) или соединением, как описано, в публикации PCT № WO 2005/039549, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, меланома, неходжкинская лимфома, воспалительного заболевания кишечника, отторжения трансплантата, офтальмологического нарушения или псориаза.

В определенных вариантах осуществления сотрастаурин (соединение A1) вводят в дозе приблизительно от 20 до 600 мг, например, приблизительно от 200 приблизительно до 600 мг, приблизительно от 50 мг приблизительно до 450 мг, приблизительно 100 мг до 400 мг, приблизительно 150 мг до 350 мг или приблизительно 200 мг до 300 мг, например, приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг. Схема дозирования может изменяться, например, от через сутки до каждые сутки, два раза или три раза в сутки.

В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором BCR-ABL, TASIGNA (соединением A2 или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2004/005281, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор BCR-ABL представляет собой TASIGNA или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2004/005281. В одном из вариантов осуществления молекулу

антитела против LAG-3 используют в комбинации с TASIGNA (соединением A2) или соединением, как описано в публикации PCT № WO 2004/005281, для лечения нарушения, такого как лимфоцитарный лейкоз, болезнь Паркинсона, злокачественная опухоль нервной системы, меланома, злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, миелолейкоз, рак головы и шеи или легочная гипертензия.

В одном из вариантов осуществления ингибитор BCR-ABL или TASIGNA вводят в дозе приблизительно 300 мг (например, два раза в сутки, например, для только что диагностированного Ph+ CML-CP) или приблизительно 400 мг, например, два раза в сутки, например, для резистентного или Ph+ CML-CP и CML-AP с непереносимостью). Ингибитор BCR-ABL или соединение A2 вводят в дозе приблизительно 300-400 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором HSP90, таким как 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид (соединение A3), или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/060937 или WO 2004/072051, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор HSP90 представляет собой 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид (соединение A3) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/060937 или WO 2004/072051. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамидом (соединением A3) или соединением, как описано в публикации PCT № WO 2010/060937 или WO 2004/072051, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, множественная миелома, немелкоклеточный рак легких, лимфома, рак желудка, рак молочной железы, злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного

тракта, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, солидная опухоль или нарушение гемопоэза.

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором FGFR, 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилмочевиной (соединением A5) или соединением, описанным в патенте США 8552002, для лечения нарушения, например, нарушение описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления

ингибитор FGFR представляет собой 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилмочевину (соединение A5) или соединение, описанное в патенте США 8552002. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением A5 или соединением, как описано в US 8552002, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, гематологическая злокачественная опухоль или солидная опухоль.

В одном из вариантов осуществления ингибитор FGFR или 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метилмочевину (соединение A5) вводят в дозе приблизительно 100-125 мг (например, раз в сутки), например, приблизительно 100 мг или приблизительно 125 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором PI3K, бупарлисибом (соединением A6) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/084786, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор PI3K представляет собой бупарлисиб (соединение A6) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/084786. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с бупарлисибом (соединением A6) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/084786, для лечения нарушения, такого как, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легких, эндокринная злокачественная опухоль, лейкоз, рак яичника, меланома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, злокачественная опухоль женской репродуктивной системы, злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, мультиформная глиобластома, солидная опухоль, неходжкинская лимфома, нарушение гемопоэза или рак головы и шеи.

В одном из вариантов осуществления ингибитор PI3K или бупарлисиб (соединение A6) вводят в дозе приблизительно 100 мг (например, один раз в сутки).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором FGFR, 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамидом (соединением A7) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2009/141386 для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор FGFR представляет собой 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (соединение A7) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2009/141386. В одном из вариантов осуществления ингибитор FGFR представляет собой 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (соединение A7). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамидом (соединением A7) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2009/141386, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, отличающаяся ангиогенезом.

В одном из вариантов осуществления ингибитор FGFR или 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-N-(4-((диметиламино)метил)-1H-имидазол-2-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (соединение A7) вводят в дозе, например, приблизительно от 3 мг приблизительно до 5 г, более предпочтительно приблизительно от 10 мг приблизительно до 1,5 г на индивидуума в сутки, необязательно разделенной на от 1 до 3 однократных доз, которые могут являться, например, одного и того же размера.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более

других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором PI3K, (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамидом (соединением A8) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/029082, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор PI3K представляет собой (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (соединение A8) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/029082. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамидом (соединением A8) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/029082, для лечения нарушения, такого как рак желудка, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, солидная опухоль и рак головы и шеи.

В одном из вариантов осуществления ингибитор PI3K или (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (соединение A8) вводят в дозе приблизительно 150-300, 200-300, 200-400 или 300-400 мг (например, один раз в сутки), например, приблизительно 200, 300 или 400 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором цитохрома P450 (например, ингибитором CYP17) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/149755, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор цитохрома P450 (например, ингибитор CYP17) представляет собой соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/149755. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением, описанным в публикации

PCT № WO 2010/149755, для лечения рака предстательной железы.

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

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с хелатирующим

железо средством, деферазироксом (также известным как EXJADE; соединение A11) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 1997/049395, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления хелатирующее железо средство представляет собой деферазирокс или соединение, описанное в публикации PCT № WO 1997/049395. В одном из вариантов осуществления хелатирующее железо средство представляет собой деферазирокс (соединение A11). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с деферазироксом (соединением A11) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 1997/049395, для лечения перегрузки железом, гемохроматоза или миелодисплазии.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором ароматазы, летрозолом (также известным как фемара; соединение A12) или соединением, описанным в US 4978672, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор ароматазы представляет собой летрозол (соединение A12) или соединение, описанное в патенте США 4978672. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с летрозолом (соединением A12) или соединением, описанном в патенте США 4978672, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, лейомиосаркома, эндометрий злокачественная опухоль, рак молочной железы, злокачественная опухоль женской репродуктивной системы или гормональная недостаточность.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором PI3K, например, ингибитором широкого спектра PI3K, (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-

ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-оном (соединением A13) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2013/124826, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор PI3K представляет собой (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-он (соединение A13) или соединение, описанное в публикации PCT № WO2013/124826. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-оном (соединением A13) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2013/124826, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или на поздней стадии солидная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором p53 и/или ингибитором взаимодействия p53/Mdm2, (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-оном (соединением A14) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2013/111105, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор p53 и/или ингибитор взаимодействия p53/Mdm2 представляет собой (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (соединение A14) или соединение, описанное в публикации PCT № WO2013/111105. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-оном (соединением A14) или соединением, описанным в публикации PCT №

WO2013/111105, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или саркома мягких тканей.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекула антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором тирозинкиназы CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамидом (соединением A15) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2005/073224 для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназы CSF-1R представляет собой 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (соединение A15) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2005/073224. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамидом (соединением A15) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2005/073224, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с индуктором апоптоза и/или ингибитором ангиогенеза, таким как иматиниба мезилат (также известным как гливек; соединение A16) или соединением, описанным в публикации PCT № WO1999/003854, для лечения нарушения, например, описываемого нарушения. В одном из вариантов осуществления индуктор апоптоза и/или ингибитор ангиогенеза представляет собой иматиниба мезилат (соединение A16) или соединение, описанное в публикации PCT № WO1999/003854. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с мматиниба мезилатом (соединением A16) или соединением, описанным в публикации PCT №

WO1999/003854, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, множественная миелома, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легких, лимфома, рак желудка, меланома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, мультиформная глиобластома, рак печени, рак головы и шеи, астма, рассеянный склероз, аллергия, деменция альцгеймеровского типа, боковой амиотрофический склероз или ревматоидный артрит.

В определенных вариантах осуществления иматиниба мезилат (соединение A16) вводят в дозе приблизительно от 100 до 1000 мг, например, приблизительно от 200 мг до 800 мг, приблизительно от 300 мг до 700 мг или приблизительно от 400 мг до 600 мг, например, приблизительно 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг или 700 мг. Схему дозирования можно изменять, например, от через сутки до одного раза в сутки, двух или трех раз в сутки. В одном из вариантов осуществления иматиниба мезилат вводят в пероральной дозе приблизительно от 100 мг до 600 мг один раз в сутки, например, приблизительно 100 мг, 200 мг, 260 мг, 300 мг, 400 мг или 600 мг один раз в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором JAK, 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамидом (соединением A17) или его солью дихлористоводородной кислоты, или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/070514, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор JAK представляет собой 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамид (соединение A17) или его соль дихлористоводородной кислоты или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/070514. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 2-фтор-N-метил-4-(7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-

b][1,2,4]триазин-2-ил)бензамидом (соединением A17) или его солью дихлористоводородной кислоты, или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/070514, для лечения нарушения, такого как колоректальный рак, миелолейкоз, гематологические злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание, неходжкинская лимфома или тромбоцитемия.

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитор JAK, руксолитиниба фосфатом (также известным как JAKAFI; соединение A18) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/070514 для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор JAK представляет собой руксолитиниба фосфат (соединение A18) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/070514. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с руксолитиниба фосфатом (соединением A18) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/070514, для лечения нарушения, такого как рак предстательной железы, лимфоцитарный лейкоз, множественная миелома, лимфома, рак легких, лейкоз, кахексия, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, ревматоидный артрит, псориаз, колоректальный рак, миелолейкоз, гематологическая злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание, неходжкинская лимфома или тромбоцитемия.

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

или 25 мг или приблизительно 15-20 или 20-25 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором деацетилазы (DAC), панобиностатом (соединением A19) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2014/072493, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор DAC представляет собой панобиностат (соединение A19) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/072493. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с панобиностатом (соединением A19), соединением, описанным в публикации PCT № WO 2014/072493, для лечения нарушения, такого как мелкоклеточный рак легких, злокачественная опухоль дыхательных путей/грудной клетки, рак предстательной железы, множественная миелома, миелодиспластический синдром, рак кости, немелкоклеточный рак легких, эндокринная злокачественная опухоль, лимфома, злокачественная опухоль нервной системы, лейкоз, ВИЧ/СПИД, иммунное нарушение, отторжение трансплантата, рак желудка, меланома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, мультиформная глиобластома, миелолейкоз, гематологическая злокачественная опухоль, злокачественная опухоль почки, неходжкинская лимфома, рак головы и шеи, нарушения гемопоэза или рак печени.

В одном из вариантов осуществления ингибитор DAC или панобиностат (соединение A19) вводят в дозе приблизительно 20 мг (например, один раз в сутки).

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором одного или более из цитохрома P450 (например, 11B2), альдостерона или ангиогенезы, осилодростатом (соединением A20) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2007/024945, для

лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор одного или более из цитохрома P450 (например, 11B2), альдостерона или ангиогенезы представляет собой осилодростат (соединение A20) или соединение, описанное в публикации PCT № WO2007/024945. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с осилодростатом (соединением A20) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2007/024945, для лечения нарушения, такого как синдром Кушинга, гипертензия, или терапии сердечной недостаточности.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором IAP, (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамидом (соединением A21) или соединением, описанным в US 8552003, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор IAP представляет собой (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид (соединение A21) или соединение, описанное в патенте США 8552003. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамидом (соединением A21) или соединением, описанным в патенте США 8552003, для лечения нарушения, такого как множественная миелома, рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы или нарушение гемопоэза.

В одном из вариантов осуществления ингибитор IAP или (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид (соединение A21) или соединение, описанное в US 8552003, вводят в дозе приблизительно 1800 мг, например, один раз в неделю.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против

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

В определенных вариантах осуществления сонидегиба фосфат (соединение A22) вводят в дозе приблизительно от 20 до 500 мг, например, приблизительно от 40 мг до 400 мг, приблизительно от 50 мг до 300 мг или приблизительно от 100 мг до 200 мг, например, приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг. Схему дозирования можно изменять, например, от через сутки до один раз в сутки, два или три раза в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором Alk, церитинибом (также известным как зикадия; соединение A23) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/131201, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в

настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор Alk представляет собой церитиниб (соединение A23) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/131201. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с церитинибом (соединением A23) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/131201, для лечения нарушения, такого как немелкоклеточный рак легких или солидные опухоли.

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором JAK и/или CDK4/6, 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединением A24) или соединением, описанным в патенте США 8415355 или патенте США 8685980, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор JAK и/или CDK4/6 представляет собой 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (соединение A24) или соединение, описанное в патенте США 8415355 или патенте США 8685980. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединением A24) или соединением, описанным в US 8415355 или US 8685980, для лечения нарушения, такого как лимфома, злокачественная опухоль нервной системы, меланома, рак молочной железы или солидная опухоль.

В одном из вариантов осуществления ингибитор JAK и/или CDK4/6 или 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (соединение A24) вводят в дозе приблизительно 200-600 мг,

например, один раз в сутки. В одном из вариантов осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 200, 300, 400, 500 или 600 мг или приблизительно 200-300, 300-400, 400-500 или 500-600 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором рецептора пролактина (PRLR), моноклональным антителом человека молекула (соединением A26), как описано в патенте США 7867493), для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор PRLR представляет собой моноклональное антитело человека (соединение A26), описанное в US 7867493. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с молекулой моноклонального антитела человека (соединение A26), описанного в патенте США 7867493, для лечения нарушения, такого как, злокачественная опухоль, рак предстательной железы или рак молочной железы.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором киназы PIM, N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамидом (соединением A27) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/026124, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор киназы PIM представляет собой N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамид (соединение A27) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/026124. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамидом (соединением A27) или соединением, описанным в

публикации PCT № WO 2010/026124, для лечения нарушения, такого как множественная миелома, миелодиспластический синдром, миелолейкоз или неходжкинская лимфома.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации ингибитором сигнального каскада Wnt, 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамидом (соединением A28) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/101849, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор сигнального каскада Wnt представляет собой 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение A28) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/101849. В одном из вариантов осуществления ингибитор сигнального каскада Wnt представляет собой 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (соединение A28). В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамидом (соединением A28) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/101849, для лечения нарушения, такого как солидная опухоль (например, рак головы и шеи, плоскоклеточная карцинома, рак молочной железы, рак поджелудочной железы или рак толстого кишечника).

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против

LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором BRAF, энкорафенибом (соединениес A29) или соединениес, описанным в публикации PCT № WO 2011/025927, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор BRAF представляет собой энкорафениб (соединение A29) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2011/025927. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с энкорафенибом (соединением A29) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/025927, для лечения нарушения, такого как немелкоклеточный рак легких, меланома или колоректальный рак.

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации ингибитором CDK4/6, 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединением A30) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/101409, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид (соединение A30) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2011/101409. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 7-циклопентил-

N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамидом (соединением A30) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2011/101409, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, лимфома мантийных клеток, липосаркома, немелкоклеточный рак легких, меланома, плоскоклеточный рак пищевода или рак молочной железы.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором HER3, соединением A31 или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2012/022814, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор HER3 представляет собой соединение A31 или соединение, описанное в публикации PCT WO 2012/022814. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением A31 или соединением, описанным в публикации PCT WO 2012/022814, для лечения нарушения, такого как рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточная карцинома, рак желудка, рак молочной железы (например, метастатический рак молочной железы) или злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта.

В некоторых вариантах осуществления соединение A31 представляет собой молекула моноклонального антитела человека.

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

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором FGFR2 и/или FGFR4, соединением A32 или соединением, описанным в

публикации PCT № WO 2014/160160 (например, конъюгатом молекулы антитела против FGFR2 и/или FGFR4 и лекарственного средства, например, mAb 12425), для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор FGFR2 и/или FGFR4 представляет собой соединение A32 или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/160160. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением A32 или соединением как описано в таблице 7, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, рак желудка, рак молочной железы, рабдомиосаркома, рак печени, рак надпочечника, рак легких, рак пищевода, рак толстого кишечника или рак эндометрия.

В некоторых вариантах осуществления соединение A32 представляет собой конъюгат молекулы антитела против FGFR2 и/или FGFR4 и лекарственного средства, например, mAb 12425.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором M-CSF, соединением A33 или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2004/045532 (например, молекулой антитела или фрагмента Fab против M-CSF), для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор M-CSF представляет собой соединение A33 или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2004/045532. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением A33 или соединением, как описано в публикации PCT № WO 2004/045532, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, рак предстательной железы, рак молочной железы или пигментный виллезонодулярный синовит (PVNS).

В вариантах осуществления соединение A33 представляет собой молекулу моноклонального антитела против M-CSF или его фрагмент (например, фрагмент Fab). В вариантах осуществления ингибитор M-CSF или соединение A33 вводят в средней дозе приблизительно 10мг/кг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором MEK, биниметинибом (соединением A34) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2003/077914, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор MEK представляет собой биниметиниб (соединение A34) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2003/077914. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с биниметинибом (соединением A34) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2003/077914, для лечения нарушения, такого как немелкоклеточный рак легких, многосистемное генетическое нарушение, меланома, рак яичника, злокачественная опухоль пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, ревматоидный артрит или колоректальный рак.

В одном из вариантов осуществления ингибитор MEK или биниметиниб (соединение A34) вводят в дозе приблизительно 45 мг, например, два раза в сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации ингибитором одного или более из c-KIT, высвобождения гистамина, Flt3 (например, FLK2/STK1) или PKC, мидостаурином (соединением A35) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2003/037347, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор представляет собой мидостаурин (соединение A35) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2003/037347. В одном из вариантов осуществления ингибитор одного или более из c-KIT, высвобождения гистамина, Flt3 (например, FLK2/STK1) или PKC представляет собой мидостаурин. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с мидостаурином (соединением A35) или соединением,

описанным в публикации PCT № WO 2003/037347, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, колоректальный рак, миелолейкоз, миелодиспластический синдром, возрастная макулярная дегенерация, осложнение диабета или дерматологическое нарушение.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором TOR (например, ингибитором mTOR), эверолимусом (также известным как афинитор; соединение A36) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2014/085318, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании). В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR представляет собой эверолимус (соединение A36) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2014/085318. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с эверолимусом (соединением A36) для лечения нарушения, такого как интерстициальная легочная болезнь, мелкоклеточный рак легких, злокачественная опухоль дыхательных путей/грудной полости, рак предстательной железы, множественная миелома, саркома, возрастная макулярная дегенерация, рак кости, туберозный склероз, немелкоклеточный рак легких, эндокринная злокачественная опухоль, лимфома, неврологические нарушения, астроцитома, рак шейки матки, злокачественная опухоль нервной системы, лейкоз, иммунное нарушение, отторжение трансплантата, рак желудка, меланома, эпилепсия, рак молочной железы или рак мочевого пузыря.

В одном из вариантов осуществления ингибитор TOR или эверолимус (соединение A36) вводят в дозе приблизительно 2,5-20 мг/сутки. В одном из вариантов осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 2,5, 5, 10 или 20 мг/сутки, например, приблизительно 2,5-5, 5-10 или 10-20 мг/сутки.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более

других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором одного или более из VEGFR-2, PDGFR-бета, KIT или Raf-киназы C, 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амином (соединением A37) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/030377, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор одного или более из VEGFR-2, PDGFR-бета, KIT или Raf-киназы C представляет собой 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соединение A37) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2007/030377. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амином (соединением A37) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2007/030377, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, меланома или солидная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации агонистом соматостатин и/или ингибитором высвобождения гормона роста, пасиреотида диаспартатом (также известным как сигнифор; соединение A38) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2002/010192 или патенте США № 7473761, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления агонист соматостатина и/или ингибитор высвобождения гормона роста представляет собой пасиреотида диаспартат (соединение A38) или соединение, описанное в публикации PCT № WO2002/010192 или патенте США № 7473761. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с пасиреотида диаспартатом (соединением A38) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2002/010192 или патенте США № 7473761, для лечения нарушения, такого как рак

предстательной железы, эндокринная злокачественная опухоль, злокачественная опухоль нервной системы, рак кожи (например, меланома), рак поджелудочной железы, рак печени, синдром Иценко-Кушинга, заболевание желудочно-кишечного тракта, акромегалия, заболевание печени и желчных путей или цирроз печени.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с модулятором передачи сигнала и/или ингибитором ангиогенеза, довитинибом (соединением A39) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2009/115562, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления модулятор передачи сигнала и/или ингибитор ангиогенеза представляет собой довитиниб (соединение A39) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2009/115562. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с довитинибом (соединением A39) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2009/115562, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, злокачественная опухоль дыхательных путей/грудной полости, множественная миелома, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легких, эндокринная злокачественная опухоль или неврологическое генетическое нарушение.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором EGFR, (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамидом (соединением A40) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/184757, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор EGFR представляет собой (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40)

или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2013/184757. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамидом (соединением A40) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2013/184757, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, например, солидная опухоль.

В одном из вариантов осуществления ингибитор EGFR или (R,E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) вводят в дозе 150-250 мг, например, один раз в сутки. В одном из вариантов осуществления соединение вводят в дозе приблизительно 150, 200 или 250 мг или приблизительно 150-200 или 200-250 мг.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекула антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором ALK, N^6-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N^4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамином (соединением A42) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2008/073687, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор ALK представляет собой N^6-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N^4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин (соединение A42) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2008/073687. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с N^6-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N^4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамином (соединением A42) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2008/073687, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), немелкоклеточная карцинома легких (NSCLC) или нейробластома.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором IGF-1R, 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиэтан-1,1-диоксидом (соединением A43), 5-хлор-N^2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединением A44) или 5-хлор-N2-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединением A45) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/002655, для лечения нарушения, например, описываемого нарушения. В одном из вариантов осуществления ингибитор IGF-1R представляет собой 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиэтан-1,1-диоксид (соединение A43), 5-хлор-N^2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин (соединение A44), 5-хлор-N2-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин (соединение A45) или соединение, описанное в публикации PCT № WO 2010/002655. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиэтан-1,1-диоксидом (соединением A43), 5-хлор-N^2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединением A44), 5-хлор-N2-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N^4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамином (соединением A45) или соединением, описанным в публикации PCT № WO 2010/002655, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или саркома.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более

других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором P-гликопротеина 1, валсподаром (также известным как амдрай; соединение A46) или соединением, описанным в EP 296122, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор P-гликопротеина 1 представляет собой валсподар (соединение A46) или соединение, описанное в EP 296122. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с валсподаром (соединением A46) или соединением, описанным в EP 296122, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль или устойчивая к лекарственному средству опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с одним или более из ингибитора VEGFR, ваталаниба сукцината (соединения A47) или соединения, описанного в EP 296122, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор VEGFR представляет собой ваталаниба сукцинат (соединение A47) или соединение, описанное в EP 296122. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с ваталанибом сукцинатом (соединением A47) или соединением, описанным в EP 296122, для лечения злокачественной опухоли.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором IDH или соединением, описанным в WO2014/141104, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор IDH представляет собой соединение, описанное в публикации PCT № WO2014/141104. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением, описанным в WO2014/141104, для лечения нарушения, такого как

злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором BCL-ABL или соединением, описанным в публикации PCT № WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 или WO2013/171642, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор BCL-ABL представляет собой соединение, описанное в публикации PCT № WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 или WO2013/171642. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением, описанным в публикации PCT № WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 или WO2013/171642, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекула антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором c-RAF или соединением, описанным в публикации PCT № WO2014/151616, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор c-RAF представляет собой соединение A50 или соединение, описанное в публикации PCT № WO2014/151616. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением, описанным в публикации PCT № WO2014/151616, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с конкурентным ингибитором ERK1/2 ATP или соединением, описанным в международной патентной заявке № PCT/US2014/062913, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем

описании. В одном из вариантов осуществления конкурентный ингибитор ERK1/2 АТР представляет собой соединение, описанное в международной патентной заявке № PCT/US2014/062913. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с соединением A51 или соединением, описанным в международной патентной заявке № PCT/US2014/062913, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В другом варианте осуществления молекулу антитела против LAG-3, например, молекулу антитела против LAG-3, как описано в настоящем описании, отдельно или в комбинации с одним или более других иммуномодуляторов используют в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (соединением A52) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2005/073224, для лечения нарушения, например, нарушения, описываемого в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления ингибитор тирозинкиназы представляет собой 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (соединение A52) или соединение, описанное в публикации PCT № WO2005/073224. В одном из вариантов осуществления молекулу антитела против LAG-3 используют в комбинации с 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамидом (соединением A52) или соединением, описанным в публикации PCT № WO2005/073224, для лечения нарушения, такого как злокачественная опухоль.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации с одним или более средств, выбранных из соединения A8, соединения A17, соединения A23, соединения A24, соединения A27, соединения A29 и соединения A33.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела против LAG-3 вводят в комбинации со средством против злокачественной опухоли с известной активностью в анализе иммунных клеток, например, в одном или более из анализа huMLR, анализа Т-клеточной пролиферации и анализа В-клеточной пролиферации. Иллюстративные анализы описаны ниже. На основании анализа IC50 можно рассчитывать для каждого тестируемого

средства. В вариантах осуществления средство против злокачественной опухоли характеризуется IC50, например, 0-1 мкМ, 1-4 мкМ или более чем 4 мкМ, например, 4-10 мкМ или 4-20 мкМ. В вариантах осуществления второе терапевтическое средство выбирают из одного или более из: соединения A9, соединения A16, соединения A17, соединения A21, соединения A22, соединения A25, соединения A28, соединения A48 и соединения 49.

В некоторых вариантах осуществления соединение A28 (или соединение, родственное соединению A28) вводят в дозе приблизительно 5-10 или 10-30 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A22 (или соединение, родственное соединению A22) вводят в дозе приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A17 (или соединение, родственное соединению A17) вводят в дозе приблизительно 400-600 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A16 (или соединение, родственное соединению A16) вводят в дозе приблизительно 400-600 мг п/о один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение A29 (или соединение, родственное соединению A29) вводят в дозе приблизительно 200-400 или 300-400 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A24 (или соединение, родственное соединению A24) вводят в дозе приблизительно 200-600 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A23 (церитиниб) (или соединение, родственное церитинибу) вводят в дозе приблизительно 750 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение A8 (или соединение, родственное соединению A8) вводят в дозе приблизительно 200-400 или 300-400 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A5 (или соединение, родственное соединению A5) вводят в дозе приблизительно 100-125 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A6 (или соединение, родственное соединению A6) вводят в дозе приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A1 (или соединение, родственное соединению A1) вводят в дозе приблизительно 200-300 или 200-600 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение A40 (или соединение, родственное соединению A40) вводят в дозе приблизительно 150-250 мг. В

некоторых вариантах осуществления соединение A10 (или соединение, родственное соединению A10) вводят в дозе приблизительно от 400 до 700 мг, например, вводят три раза в неделю, в течение 2 недель и перерывом, продолжительностью одна неделя. В некоторых вариантах осуществления ингибитор BCR-ABL вводят в дозе приблизительно 20 мг два раза в сутки - 80 мг два раза в сутки.

Иллюстративный анализ huMLR и анализа пролиферации B- или T-клеток приведены ниже.

Реакция смешанной культуры лимфоцитов человека

Реакция смешанной культуры лимфоцитов (MLR) представляет собой функциональный анализ, в котором измеряют пролиферативную реакцию лимфоцитов от одного индивидуума (респондера) на лимфоциты от другого индивидуума (стимулятора). Для получения аллогенной MLR мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от трех доноров выделяли из лейкоцитарных пленок неизвестного типа HLA (Kantonspital Blutspendezentrum из Берна и Аарау, Швейцария). Клетки получали при 2×10^5 в 0,2 мл среды для культивирования, содержащей RPMI 1640 GlutaMAX™ с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS), 100 Ед. пенициллина/100 мкг стрептомицина, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола. Индивидуальные 2-сторонние реакции проводили смешиванием PBMC от двух различных доноров в отношении 1:1 и проводили совместное культивирование в трех повторениях в плоскодонных 96-луночных планшетах для культивирования тканей в течение 6 суток при 37°C, 5% CO_2, в присутствии или без тестируемых соединений в диапазоне концентраций из 8 точек. Клетки импульсно метили 3H-TdR (1 мкКи/0,2 мл) в течение последних 16 часов культивирования и использовали включенная радиоактивность как величину клеточной пролиферация. Для каждого соединения рассчитывали концентрацию, которая ингибировала 50% максимальной реакции huMLR (IC50). В качестве положительного контроля ингибирования huMLR использовали циклоспорин.

Анализ пролиферации B-клеток человека

Получали свежевыделенные в градиенте плотности фиколл-пак

PBMC из крови человека и подвергали отрицательному выделению B-клеток. B-клетки ресуспендировали в среде для культивирования (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50 мкг/мл гентамицин, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 1× ITS (инсулин, трансферрин и селенит натрия), 1× заменимые аминокислоты) в концентрации 9104 на лунку в плоскодонном 96-луночном планшете для культивирования. Стимуляцию B-клеток проводили молекулой антитела против IgM человека (30 мкг/мл) и IL-4 (75 нг/мл) или лигандом CD40 (3 мкг/мл) и IL-4 (75 нг/мл) в присутствии или без тестируемых соединений в диапазоне концентраций из 7 точек. Через 72 часа культивирования при 37°C, 10% CO_2 клетки импульсно метили 3H-TdR (1 мкКи/лунку) в течение последних 6 часов культивирования. Затем собирали B-клетки и измеряли вводимый тимидин с использованием сцинтилляционного счетчика. Из каждой обработки в двух повторениях рассчитывали среднее значение и наносили эти данные на график в XLfit 4 для определения соответствующих значений IC50.

Анализ пролиферации T-клеток человека

Получали свежевыделенные в градиенте плотности фиколл-пак PBMC из крови человека и подвергали отрицательному выделению T-клеток. T-клетки получали в среде для культивирования (RPMI 1640, HEPES, 10% FCS, 50 мкг/мл гентамицина, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 1×ITS (инсулин, трансферрин и селенит натрия), 1 × заменимые аминокислоты) в концентрации 8104 на лунку в плоскодонном 96-луночном планшете для культивирования. Стимуляцию T-клеток проводили молекулой антитела против CD3 человека (10 мкг/мл) или молекулой антитела против CD3 человека (5 мкг/мл) и молекула антитела против CD28 (1 мкг/мл) в присутствии или без тестируемых соединений в диапазоне концентраций из 7 точек. Через 72 часа культивирования при 37°C, 10% CO_2 клетки импульсно метили 3H-TdR (1 мкКи/лунку) в течение последних 6 часов культивирования. Клеточную пролиферацию измеряли по включению тимидина, что обеспечивало определение IC50 для каждого тестируемого соединения.

Снижение иммунного ответа

Антитела против LAG-3 можно использовать для модуляции, например, активации и увеличения иммунного ответа, например, аутоиммунного ответа. Например, блокаду LAG-3 в сочетании с различными аутобелками можно использовать для разработки протоколов вакцинации для эффективной индукции иммунных ответов против таких аутобелков для лечения заболевания. Фактически, многие противоопухолевые ответы включают определенные виды аутореактивности (van Elsas et al., (2001) J. Exp. Med., 194:481-489; Overwijk et al., (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 2982-2987; Rosenberg and White (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol., 19 (1): 81-4). Кроме того, болезнь Альцгеймера включает неадекватное накопление пептида Aβ в отложениях амилоида в головном мозге; образование антител против амилоида может приводить к удалению таких отложений амилоида (Schenk et al., (1999) Nature, 400: 173-177).

Другие аутобелки также можно использовать в качестве мишеней, таких как IgE, для лечения аллергии и астма и TNFc для ревматоидного артрита. Образование антител к различным гормонам можно индуцировать путем использования антитела против LAG-3. Образование нейтрализующих антител к репродуктивным гормонам можно использовать для контрацепции. Образование нейтрализующих антител к гормонам и другим растворимым факторам, которые являются необходимыми для роста конкретных опухолей, также можно рассматривать в качестве мишеней-кандидатов вакцинации.

Аналогичные способы, как описано выше, использования антител против LAG-3 можно использовать для индукции терапевтических аутоиммунных ответов для лечения пациентов, страдающих с неадекватным накоплением других аутоантигенов, таких как отложения амилоида, включая Aβ, при болезни Альцгеймера, цитокинов, таких как TNFa, и IgE.

В других вариантах осуществления молекулы антитела против LAG-3 вводят индивидууму в сочетании с (например, до, одновременно или после) одного или более из: трансплантации костного мозга, терапии абляции Т-клеток с использованием химиотерапевтических средств, таких как, флударабин,

дистанционная лучевая терапия (XRT), циклофосфамид и/или антитела, такие как OKT3 или CAMPATH. В одном из вариантов осуществления молекулы антитела против LAG-3 вводят после терапии абляции B-клеток, такой как средства, которые взаимодействуют с CD20, например, ритуксан. Например, в одном из вариантов осуществления индивидуумы могут получать стандартное лечение химиотерапией в высоких дозах с последующей трансплантацией стволовых клеток в периферическую кровь. В определенных вариантах осуществления после трансплантации индивидуумы получают молекулы антитела против LAG-3. В дополнительном варианте осуществления молекулы антитела против LAG-3 вводят до хирургической операции или после нее.

Применения в диагностике

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу диагностики для детекции наличия белка LAG-3 *in vitro* (например, в биологическом образце, таком как биопсия ткани, например, из злокачественной ткани) или *in vivo* (например, визуализации *in vivo* у индивидуума). Способ включает: (i) приведение образца в контакт с молекулой антитела, описываемой в настоящем описании, или введение индивидууму молекулы антител; (необязательно) (ii) приведение в контакт эталонного образца, например, контрольного образца (например, контрольного биологического образца, такого как плазма, ткань, биопсия) или контрольного индивидуума)) и (iii) детекцию образования комплекса между молекулой антитела и образцом или у индивидуума или контрольным образцом или у контрольного индивидуума, где изменение, например, статистически значимое изменение образования комплекса в образце или у индивидуума относительно контрольного образца или индивидуума является показателем присутствия LAG-3 в образце. Молекулу антитела можно непосредственно или опосредованно метить детектируемым веществом для облегчения детекции связанного или несвязанного антитела. Подходящие детектируемые вещества включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные вещества, люминесцентные вещества и радиоактивные вещества, как описано выше и более подробно описано ниже.

Термин "образец", как он относится к образцам, используемым для детекции полипептидов, включает, но не ограничивается ими, клетки, лизаты клеток, экстракты белков или мембран, жидкости организма или образцы ткани.

Образование комплекса между молекулой антитела и LAG-3 можно детектировать посредством измерения или визуализации связывающей молекулы, связанной с антигеном LAG-3, или несвязанной связывающей молекулы. Можно использовать общепринятые анализы детекции, например, твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA), радиоиммунологический анализ (RIA) или иммуногистохимию тканей. Альтернативно мечению молекулы антител, присутствие LAG-3 можно оценивать в образце конкурентным иммунологическими анализом с использованием стандартов, меченных детектируемым веществом и немеченой молекулы антитела. В таком анализе биологический образец, меченые стандарты и молекулу антитела объединяют и определяют количество меченого стандарта, связанного с немеченой связывающей молекулой. Количество LAG-3 в образце является обратно пропорционально количеству меченого стандарта, связанного с молекулой антитела.

Нуклеиновые кислоты

Изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, содержащим нуклеотидные последовательности, которые кодируют вариабельные области и CDR тяжелых и легких цепей молекул антител против LAG-3, как описано в настоящем описании. Например, изобретение относится к первой и второй нуклеиновой кислоте, кодирующей вариабельные области тяжелой и легкой цепей, соответственно, молекулы антитела против LAG-3, выбираемой из одной или более молекул антител, описываемых в настоящем описании. Нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании, или последовательность по существу ей идентичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную, или которая отличается не более, чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, представленных в таблицах в настоящем

описании.

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну или более замен, например, консервативных замен). В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну или более замен, например, консервативных замен). В еще одном варианте осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, два, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, содержащих аминокислотную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании, или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или содержащую одну или более замен, например, консервативных замен).

В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи, содержащей нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании, последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или способную гибридизоваться в условиях с

жесткостью, описываемых в настоящем описании). В другом варианте осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, две или три CDR из вариабельной области легкой цепи, содержащей нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательностью по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или способную гибридизоваться в условиях с жесткостью, описываемых в настоящем описании). В еще одном варианте осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере одну, два, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей, содержащих нуклеотидную последовательность, как указано в таблицах в настоящем описании или последовательность по существу ей гомологичную (например, последовательность по меньшей мере приблизительно на 85%, 90%, 95%, 99% или более ей идентичную и/или способную гибридизоваться в условиях с жесткостью, описываемой в настоящем описании).

В другом аспекте изобретение относится к клеткам-хозяевам и векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, описываемые в настоящем описании. Нуклеиновые кислоты могут содержаться в одном векторе или разных векторах, содержащихся в одной и той же клетке-хозяине или в разных клетках-хозяевах, как более подробно описано в настоящем описании ниже.

Векторы

В настоящем описании дополнительно раскрыты векторы, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие молекула антитела, описываемую в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие молекулу антитела, описываемую в настоящем описании. В одном из вариантов осуществления векторы содержат нуклеотидные последовательности, описываемые в настоящем описании. Векторы включают, но не ограничиваются ими, вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную дрожжевую хромосому (YAC).

Можно применять многие векторные системы. Например, в одном классе векторов используют ДНК-элементы, которые получают из

вирусов животных, таких как, например, вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус оспавакцины, бакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другом классе векторов используют РНК-элементы, получаемые из РНК-содержащих вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного энцефалита лошадей и флавивирус.

Кроме того, клетки, которые содержат стабильно интегрированную в хромосомах ДНК, можно отбирать путем введения одного или более маркеров, которые позволяют проводить отбор трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать, например, прототропию к ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам, (например, антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь или т.п. Ген селективного маркера можно непосредственно связывать с последовательностями ДНК, которые необходимо экспрессировать или вводить в туже самую клетку клетка посредством котрансформации. Для оптимального синтеза иРНК необходимыми могут также являться дополнительные элементы. Такие элементы могут включать сигналы сплайсинга, а также транскрипционные промоторы, энхансеры и сигналы терминации.

После подготовки для экспрессии экспрессирующего вектора или конструкций, содержащих последовательность ДНК, экспрессирующие векторы можно трансфицировать или вводить в соответствующую клетку-хозяина. Для получения этого можно применять различные техники, такие как, например, слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, трансфекция вирусом, генная пушка, трансфекция на основе липидов или другие общепринятые способы. В случае слияния протопластов клетки выращивают в среде и подвергают скринингу на подходящую активность.

Способы и условия культивирования получаемых трансфицированных клеток и выделения получаемой молекулы антитела известны специалистам в данной области, и их можно изменять или оптимизировать в зависимости от конкретного применяемого экспрессирующего вектора и клетки-хозяина млекопитающего на основании настоящего описания.

Клетки

Изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу антитела, как описано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления клетки-хозяева получают способами генной инженерии так, чтобы они содержали нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулу антитела.

В одном из вариантов осуществления клетки-хозяева получают способами генной инженерии с использованием экспрессирующей кассеты. Фраза "экспрессирующая кассета" относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны оказывать влияние на экспрессию гена в организмах хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут содержать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них и сигналы терминации. Также можно использовать дополнительные факторы, необходимые или пригодные для оказания влияния на экспрессию, такие как, например, индуцибельный промотор.

Изобретение также относится к клеткам-хозяевам, содержащим векторы, описываемые в настоящем описании.

Клетка может представлять собой без ограничения эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомого или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают, но не ограничиваются ими, клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK, клетки MDCKII и линию клеток Per C6 (например, клетки PER C6 от Crucell). Подходящие клетки насекомых включают, но не ограничиваются ими, клетки Sf9.

Таблица 1

Аминокислотные и нуклеотидные последовательности для молекул антител мыши, химерных и гуманизированных антител. Молекулы антител включают mAb мыши BAP050, химерные mAb BAP050-chi, гуманизированные mAb BAP050-hum01 - BAP050-hum20, гуманизированные mAb BAP050-hum01-Ser - BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser - BAP050-hum20-Ser и гуманизированные mAb BAP050-Clone-F - BAP050-Clone-J. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности CDR тяжелых и легких цепей, вариабельные области тяжелых и легких цепей и тяжелые и легкие цепи продемонстрированы ниже

HC BAP050		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 6	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTL TNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLK NADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTAVTVSS
SEQ ID NO: 7	ДНК VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGA GCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGA TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCA GACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTT TGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCA CTGCCTCTTTGCAGATCAACAACCTCAAA AATGCGGACACGGCTACATATTTCTGTGC AAGAAACCCCCCTTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGAACCGCAGTCACCGTCTCCTCA
LC BAP050		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 16	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDI SNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYY CQQYYNLPWTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 17	ДНК VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTC CCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCA CCATCAGTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGATGGAACTGTTAAAGTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTC CCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACC TGGAACTCGAAGATATTGCCACATACTAT TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAAATCA AA
HC BAP050-chi		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 20	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTL TNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLK NADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 21	ДНК VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGA GCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGA TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCA GACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTT TGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCA CTGCCTCTTTGCAGATCAACAACCTCAAA AATGCGGACACGGCTACATATTTCTGTGC AAGAAACCCCCCTTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 22	HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTL TNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLK NADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 23	ДНК HC	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGA GCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGA TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAGGCA GACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGG GCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTT TGCCTTCTCTTTGGAGACCTCTGCCAGCA CTGCCTCTTTGCAGATCAACAACCTCAAA AATGCGGACACGGCTACATATTTCTGTGC AAGAAACCCCCCTTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-chi		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 24	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDI SNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ДНК VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTC CCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCA CCATCAGTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGATGGAACTGTTAAAGTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTC CCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACC TGGAACTCGAAGATATTGCCACATACTAT TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 26	LC	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDI SNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ДНК LC	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTC CCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCA CCATCAGTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGATGGAACTGTTAAAGTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTC CCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACC TGGAACTCGAAGATATTGCCACATACTAT TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum01		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum01		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 33	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 35	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum02		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum02		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum03		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum03		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum04		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum04		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 45	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 47	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum05		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum05		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 49	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 51	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum06		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum06		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 53	ДНК VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	ДНК LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum07		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum07		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum08		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum08		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum09		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 67	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum09		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum10		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 67	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum10		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum11		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 67	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum11		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum12		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 67	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum12		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum13		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 69	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 70	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 71	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum13		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum14		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 75	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum14		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum15		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 75	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum15		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum16		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTL TNYGMNWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 77	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGT CACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCA CCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG GCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 78	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTL TNYGMNWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 79	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGA TCTCCTGTAAGGGTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGT CACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCA CCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG GCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum16		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum17		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 80	VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISTLK AEDTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 81	ДНК VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGA GTTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TTTCCTGCAAGGCTTCTGGATTCACCCTG ACTAACTATGGCATGAATTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GATGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCA ACGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCACGCTAAAG GCTGAGGACACTGCTACATATTTCTGTGC AAGAAACCCCCCTTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 82	HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISTLK AEDTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 83	ДНК HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGA GTTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TTTCCTGCAAGGCTTCTGGATTCACCCTG ACTAACTATGGCATGAATTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GATGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCA ACGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCACGCTAAAG GCTGAGGACACTGCTACATATTTCTGTGC AAGAAACCCCCCTTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum17		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 84	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 85	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCTCCTCTAGTCAGGACATT AGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ACTATACATCCACTTTGCACCTGGGGGTC CCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTAC TGTCAACAGTATTATAATCTCCCTTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 86	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 87	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCTCCTCTAGTCAGGACATT AGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCT ACTATACATCCACTTTGCACCTGGGGGTC CCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTAC TGTCAACAGTATTATAATCTCCCTTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum18		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum18		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 89	ДНК VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91	ДНК LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum19		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 29	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 31	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum19		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 95	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum20		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 65	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 67	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum20		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	ДНК VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	ДНК LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum01-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum01-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 33	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 35	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum02-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum02-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum03-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum03-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum04-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum04-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 45	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 47	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum05-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum05-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 49	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 51	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum06-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum06-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 53	ДНК VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	ДНК LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum07-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum07-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum08-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum08-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum09-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 107	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09-Ser LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum10-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 107	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum10-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum11-Ser		
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 107	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum11-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CTATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum12-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 107	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum12-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum13-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 109	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 110	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 111	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum13-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 37	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 39	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACA TAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum14-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 9	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 18	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 19	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum14-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCAC CCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum15-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 8	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 9	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 18	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 19	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum15-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 61	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 63	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum18-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum18-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 89	ДНК VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91	ДНК LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum19-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAA TCTCCTGCAAGGTTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum19-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 95	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTT TCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCA CCATCACCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTC CCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-hum20-Ser		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 105	ДНК VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 107	ДНК HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATTTACCCTC ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAG GTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCA ACATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATT TGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCA CGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAG GCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGC AAGAAACCCTCCCTATTACTACGGTACTA ATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGG ACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAAC CCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
LC BAP050-hum20-Ser		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	ДНК VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AA
SEQ ID NO: 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDI SNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	ДНК LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTC CCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAGTTCAAGTCAGGACATC AGCAATTATTTAAACTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGAC TGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGTCAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
HC BAP050-Clone-F		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 112	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGA TCTCCTGCAAGGTGTCCGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 114	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGA TCTCCTGCAAGGTGTCCGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACC AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCC CCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGT GTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCA ACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050-Clone-F		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 115	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTG CCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTCCC TGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 117	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTG CCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTCCC TGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGC TGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
HC BAP050-Clone-G		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 112	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGA TCTCCTGCAAGGTGTCCGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 114	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGA TCTCCTGCAAGGTGTCCGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACC AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCC CCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGT GTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCA ACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050-Clone-G		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 118	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACA TCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 120	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACA TCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGC TGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGCTGATGAATTC
HC BAP050-Clone-H		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 121	ДНК VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 123	ДНК HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACC AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCC CCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGT GTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCA ACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050-Clone-H		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 118	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACA TCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 120	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACA TCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGC TGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
HC BAP050-Clone-I		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 124	ДНК VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGA AGTGAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGG TGTCGTGCAAGGCATCCGGATTCACCCTC ACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACA GGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCG GATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCT ACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTT CGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAA GCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGC GAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCA ACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 125	ДНК VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 126	ДНК HC	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGA AGTGAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGG TGTCGTGCAAGGCATCCGGATTCACCCTC ACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACA GGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCG GATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCT ACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTT CGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAA GCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGC GAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCA ACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGCGC GTCCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCC TGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAA GGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGA GTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGG TCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCG TCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGG TCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGC CCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGT GTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCA ATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAC AACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCG TGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC CAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAA AGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACC GAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGA GTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACA AGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGAC GGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGAC CGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAA ATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAA GCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCCCTCTCCCTGGGA

SEQ ID NO: 127	ДНК HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACC AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCC CCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGT GTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCA ACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050-Clone-I		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 128	ДНК VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAG CCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATC TCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAA GCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCC TGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTAC TGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AG
SEQ ID NO: 129	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAA GCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTG CCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCC TGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 130	ДНК LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAG CCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATC TCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAA GCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTG CCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCC TGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTAC TGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
SEQ ID NO: 131	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAA GCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTG CCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCC TGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGC TGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
HC BAP050-Clone-J		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE

SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 132	ДНК VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGA AGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAG TCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCACCCTG ACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCA GGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG GCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATT CGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTA CCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAG GCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGC TAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCACTA ACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 133	ДНК VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 134	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTL TNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEP TYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLK AEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 135	ДНК HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGA AGTGAAGAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAG TCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCACCCTG ACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCA GGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG GCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATT CGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTA CCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAG GCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGC TAGAAACCCCCCCTACTACTACGGCACTA ACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGC TAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCC TGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAA GGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGA GTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGG TCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCG TCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGG TCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGC CCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACC CCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGT GTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCA ATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCAC AACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCG TGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC CAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAA AGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACC GAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGA GTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACA AGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGAC GGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGAC CGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAA ATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAA GCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCCCTCTCCCTGGGA

SEQ ID NO: 136	ДНК HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGA AGTGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGG TGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGG GCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCT ACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATT CGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCA CCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGC CCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAG AGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGT CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACC AAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCC CCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG ACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGT GTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCA GTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGAC CGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCA ACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC BAP050-Clone-J		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY

SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 137	ДНК VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAG CCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATC TCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATC CCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATA TCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AG
SEQ ID NO: 118	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACA TCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGI PPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYF CQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 138	ДНК LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAG CCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATC TCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCT ACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATC CCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATA TCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
SEQ ID NO: 139	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAG CCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTTCCTCCAGCCAGGACATC TCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACA TCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAA GAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGC TGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCT GTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
HC BAP050		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA

SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-chi		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-chi		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum01		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum01		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT

SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum02		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum02		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum03		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum03		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum04		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC

LC BAP050-hum04		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum05		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum05		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum06		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum06		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum07		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA

SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum07		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum08		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum08		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum09		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum09		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT

SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum10		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum10		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum11		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum11		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum12		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC

LC BAP050-hum12		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum13		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum13		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum14		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum14		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum15		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA

SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum15		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum16 HC		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum16		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum17		
SEQ ID NO: 152 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGCATGAAT
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAAC GTATGCCGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTGACTAACTAT
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGGGAG
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum17		
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR1	TCCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTT AAAT
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR2	TATACATCCACTTTGCACCTG
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAACAGTATTATAATCTCCCTTGGACG
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATTAGCAACTAT

SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR2	TATACATCC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR3	TATTATAATCTCCCTTGG
HC BAP050-hum18		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum18		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum19		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum19		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum20		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC

LC BAP050-hum20		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum01-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum01-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum02-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum02-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum03-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA

SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum03-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum04-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum04-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum05-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum05-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT

SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum06-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum06-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum07-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum07-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum08-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC

LC BAP050-hum08-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum09-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum09-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum10-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum10-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum11-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA

SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum11-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum12-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum12-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum13-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum13-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT

SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum14-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum14-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum15-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum15-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum18-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC

LC BAP050-hum18-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum19-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum19-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-hum20-Ser		
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
SEQ ID NO: 141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAAC ATATGCTGATGACTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
SEQ ID NO: 144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAA CGCGGAGGCTATGGACTAC
LC BAP050-hum20-Ser		
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTT AAAC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
HC BAP050-Clone-F		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGC

SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
LC BAP050-Clone-F		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC BAP050-Clone-G		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
LC BAP050-Clone-G		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC BAP050-Clone-H		
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
LC BAP050-Clone-H		
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC

SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC BAP050-Clone-I		
SEQ ID NO: 173 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTAC CTACGCGGACGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 175 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAA CGCCGAAGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 175 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAA CGCCGAAGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
LC BAP050-Clone-I		
SEQ ID NO: 178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC BAP050-Clone-J		
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAA CGCCGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 287 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC

SEQ ID NO: 165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAA CGCCGAGGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAA CGCCGAGGCCATGGACTAT
LC BAP050-Clone-J		
SEQ ID NO: 178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCT GAAC
SEQ ID NO: 179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
SEQ ID NO: 182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Таблица 2

Аминокислотные и нуклеотидные последовательности каркасных областей тяжелых и легких цепей для гуманизированных mAb BAP050-hum01 - BAP050-hum20, BAP050-hum01-Ser - BAP050-hum15-Ser, BAP050-hum18-Ser - BAP050-hum20-Ser и BAP050-Clone-F - BAP050-Clone-J

	Аминокислотная последовательность	**Нуклеотидная последовательность**
VHFW1 (тип a)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKI SCKVS (SEQ ID NO: 187)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTC CTGCAAGGTGTCC (SEQ ID NO: 188) GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTC CTGCAAGGTTTCT (SEQ ID NO: 189)
VHFW1 (тип b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO: 190)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTC GTGCAAGGCATCC (SEQ ID NO: 191) CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTC CTGCAAGGCCTCT (SEQ ID NO: 192) CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTC CTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 193)

VHFW1 (тип c)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 194)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 195)
VHFW1 (тип d)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 196)	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 197)
VHFW2 (тип a)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 198)	TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGC (SEQ ID NO: 199) TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGC (SEQ ID NO: 200) TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 201)
VHFW2 (тип b)	WVRQARGQRLEWIG (SEQ ID NO: 202)	TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGA (SEQ ID NO: 203) TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGC (SEQ ID NO: 204) TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGT (SEQ ID NO: 205)
VHFW2 (тип c)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 206)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 207)
VHFW2 (тип d)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 208)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 209)
VHFW3 (тип a)	RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 210)	AGATTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 211)
VHFW3 (тип a - Ser)	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 212)	CGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGG SEQ ID NO: 213) AGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA SEQ ID NO: 214) AGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGG (SEQ ID NO: 215) AGATTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGTATTACTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 216)
VHFW3 (тип b)	RVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR (SEQ ID NO: 217)	AGAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 218)
VHFW3 (тип c)	RFVFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCAR (SEQ ID NO: 219)	CGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCAGATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACACTGCTACATATTTCTGTGCAAGA (SEQ ID NO: 220)

VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 221)	TGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC (SEQ ID NO: 222) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 223) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT (SEQ ID NO: 224) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 225)
VLFW1 (тип a)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 226)	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 227) GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGT (SEQ ID NO: 228) GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC(SEQ ID NO: 229)
VLFW1 (тип b)	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 230)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC(SEQ ID NO: 231)
VLFW1 (тип c)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 232)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 233)
VLFW1 (тип d)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 234)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 235)
VLFW1 (тип e)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 236)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 237)
VLFW1 (тип f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 238)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 239)
VLFW2 (тип a)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 240)	TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 241) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 242) TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 243)
VLFW2 (тип b)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 244)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT (SEQ ID NO: 245)
VLFW2 (тип c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 246)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 247)
VLFW2 (тип d)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 248)	TGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 249) TGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 250) TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 251)

VLFW3 (тип a)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLEAEDAATYYC (SEQ ID NO: 252)	GGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTC CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGC (SEQ ID NO: 253) GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAG CCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTAC TGT (SEQ ID NO: 254)
VLFW3 (тип b)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTIN NIESEDAAYYFC (SEQ ID NO: 255)	GGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCT ACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACAA TATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGT (SEQ ID NO: 256) GGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCT ACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAA CATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGC (SEQ ID NO: 257) GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGT ATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTAATAA CATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTC TGT (SEQ ID NO: 258)
VLFW3 (тип c)	GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 259)	GGGATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG ACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGT (SEQ ID NO: 260)
VLFW3 (тип d)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 261)	GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTAC TGT (SEQ ID NO: 262) GGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCT CTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTC CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTAC TGC (SEQ ID NO: 263) GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGAT CTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTAC TGT (SEQ ID NO: 264)
VLFW3 (тип e)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 265)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGT (SEQ ID NO: 266)
VLFW3 (тип f)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 267)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGAT CTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTAC TGT (SEQ ID NO: 268)
VLFW3 (тип g)	GIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 269)	GGGATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAG ACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTAC TGT (SEQ ID NO: 270)

VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 271)	TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 272) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 273) TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 274)

Таблица 3

Константная область аминокислотных последовательностей тяжелых цепей IgG человека и легкой каппа-цепи человека

HC	**Аминокислотная последовательность мутантной константной области IgG4 (S228P) (нумерация EU)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 275)
LC	**Аминокислотная последовательность константной области каппа-цепи человека** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 276)
HC	**Аминокислотная последовательность мутантной константной области, не содержащий С-концевой лизин (К), IgG4 (S228P) (нумерация EU)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 277)
HC	**IgG1 дикого типа** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 278)
HC	**Аминокислотная последовательность мутантной константной области IgG1 (N297A) (нумерация EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 279)

HC	**Аминокислотная последовательность мутантной константной области IgG1 (D265A, P329A) (нумерация EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 280)
HC	**Аминокислотная последовательность мутантной константной области IgG1 (L234A, L235A) (нумерация EU)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)

Таблица 4

Аминокислотные последовательности лидерных последовательностей тяжелых и легких цепей для гуманизированных mAb BAP050-Clone-F - BAP050-Clone-J

BAP050-Clone-F	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clone-F	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clone-G	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clone-G	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clone-H	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clone-H	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clone-I	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 284) MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clone-I	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 285) MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)
BAP050-Clone-J	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 284) MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 282)
BAP050-Clone-J	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 285) MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 283)

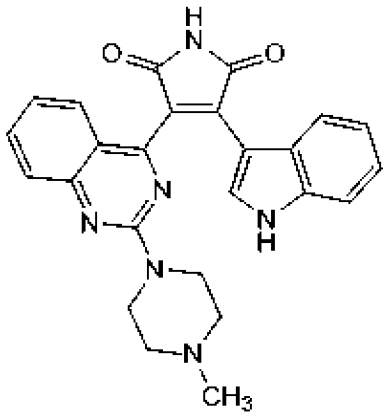
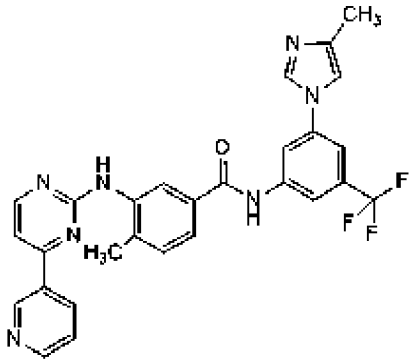
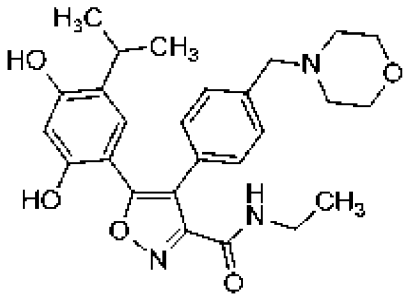
Таблица 5. См. примеры.

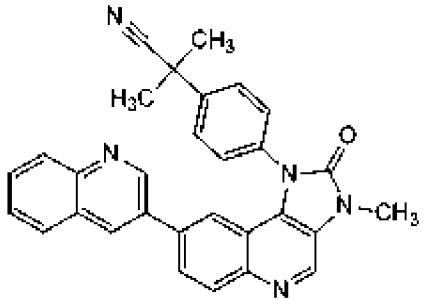
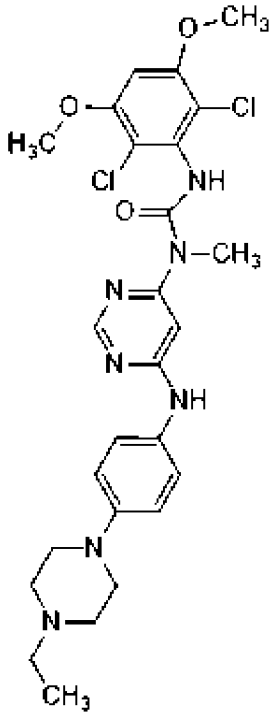
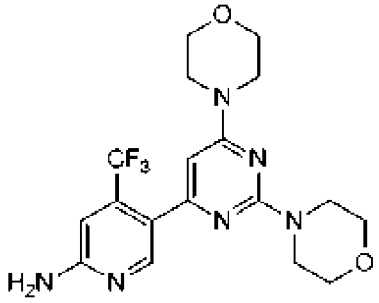
Таблица 6. См. примеры.

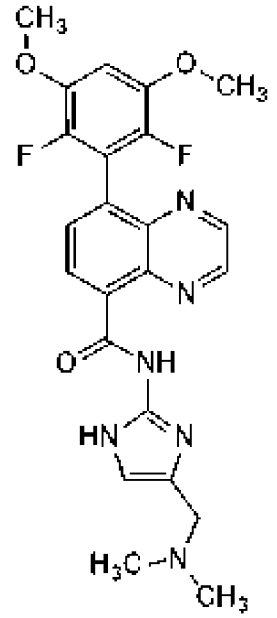
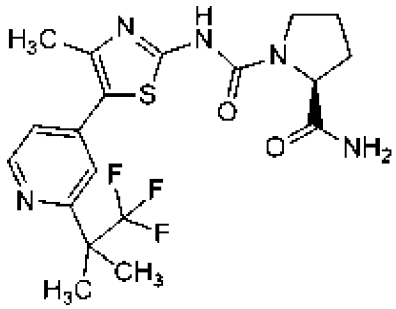
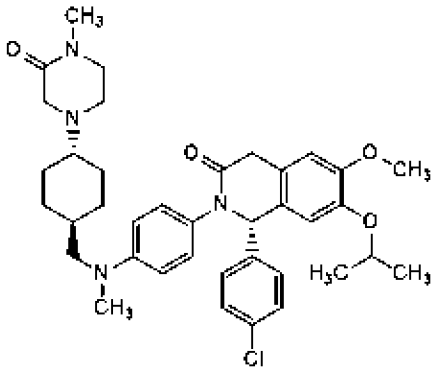
Таблица 7

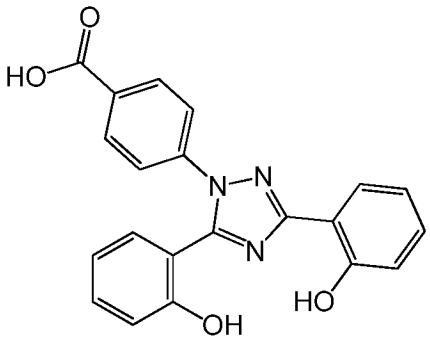
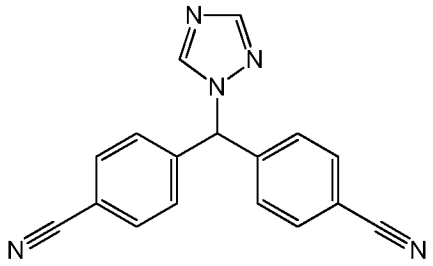
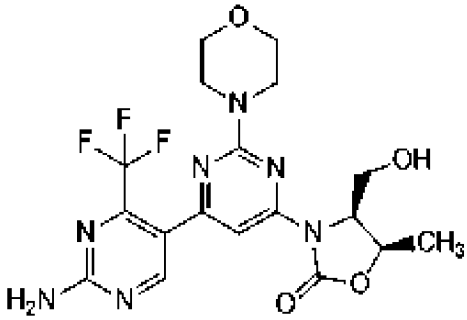
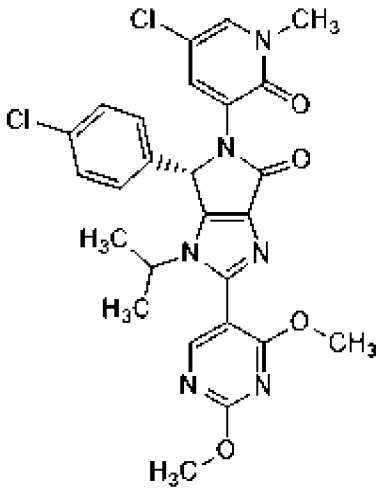
Отобранные терапевтические средства, которые можно вводить в комбинации с молекулами антитела против LAG-3, например, в качестве единственного средства или в комбинации с другими иммуномодуляторами, описываемыми в настоящем описании. Каждая публикация, приведенная в этой таблице, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки, включая все структурные

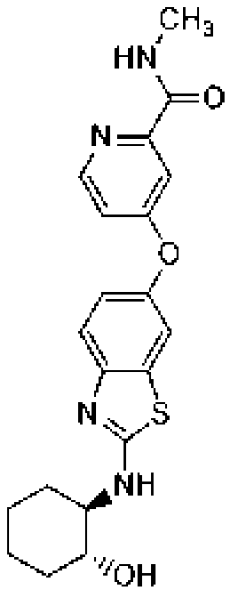
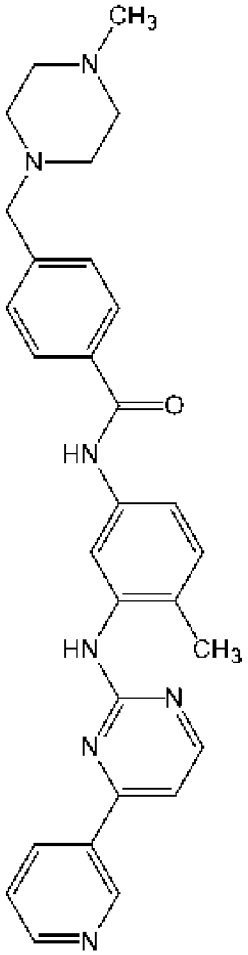
формулы в ней

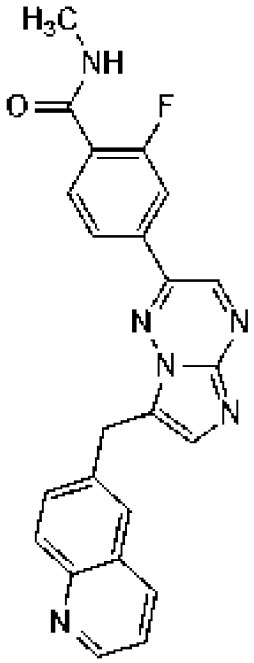
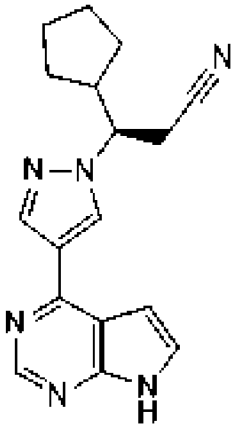
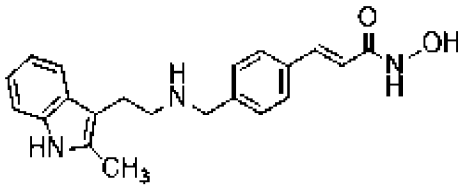
№ соед.	Международное непатентованное наименование Торговое наименование	Структура соединения	Патенты/ публикации патентных заявок
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Нилотиниб HCl моногидрат TASIGNA®	 $HCl \cdot H_2O$	WO 2004/005281 US 7169791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8450310

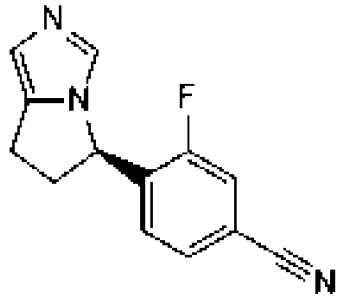
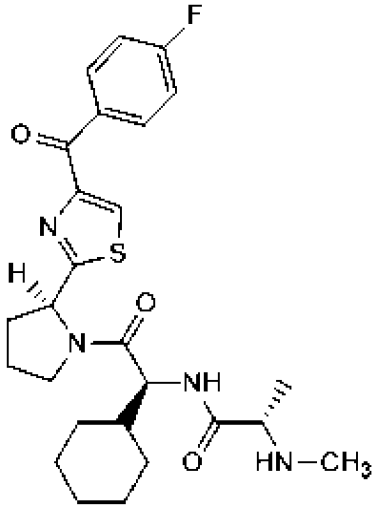
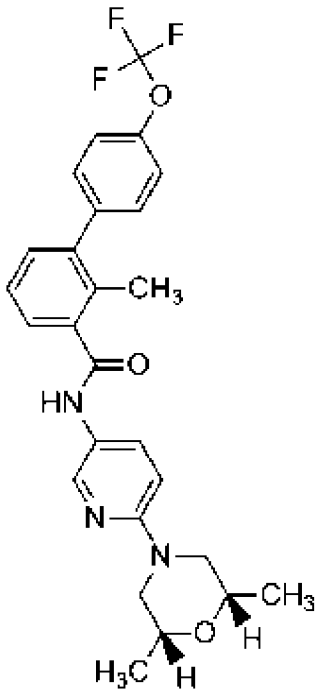
A4	Дактолисиб		WO 2006/122806
A5			US 8552002
A6	Бупарлисиб		WO 2007/084786

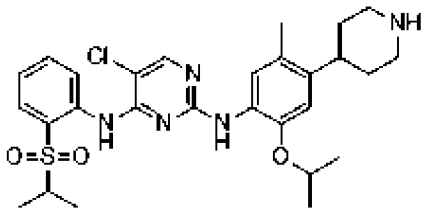
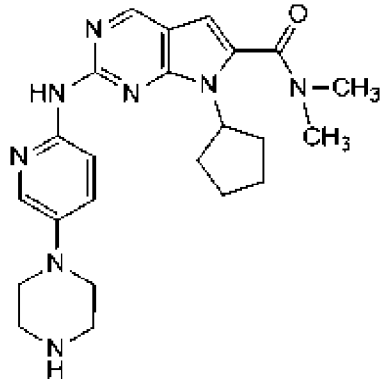
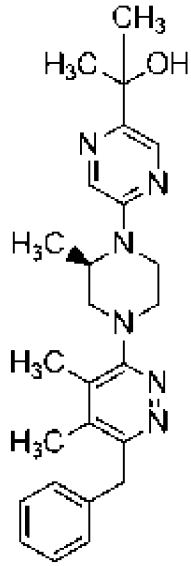
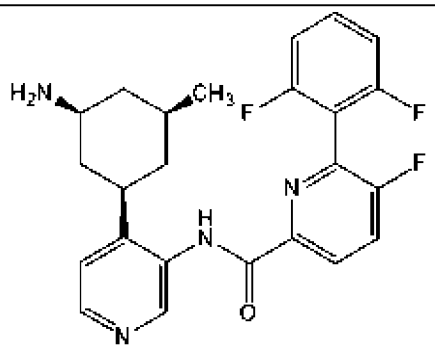
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		Ингибитор CYP17	WO 2010/149755 US 8263635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

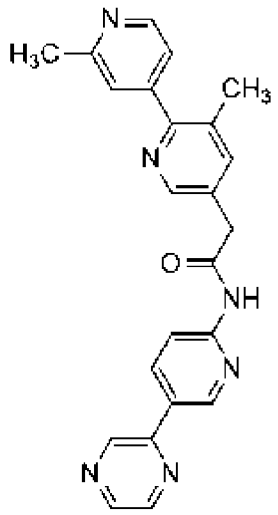
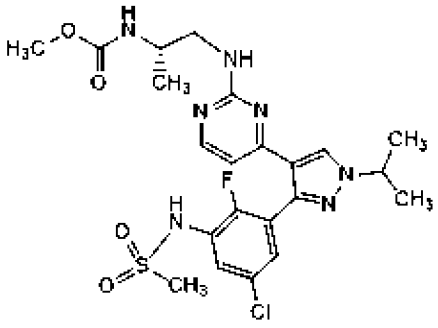
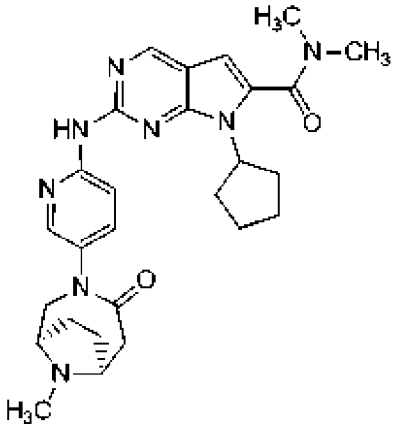
A11	Деферазирокс EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

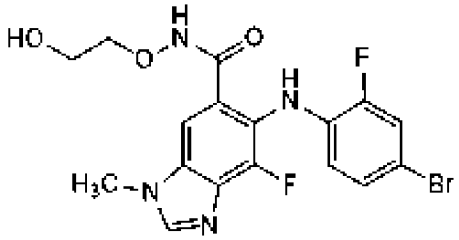
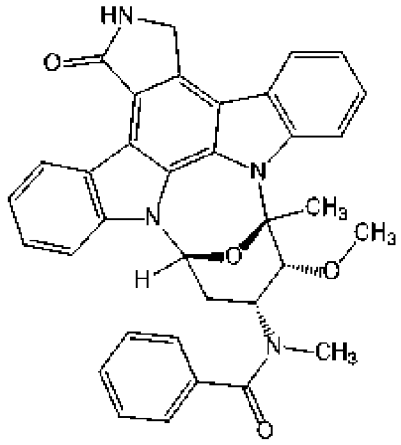
A15			WO 2005/073224
A16	Иматиниба мезилат GLEEVEC®	 Мезилат	WO 1999/003854

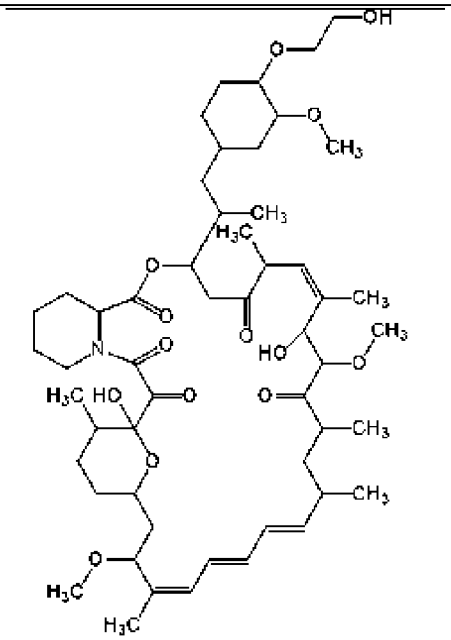
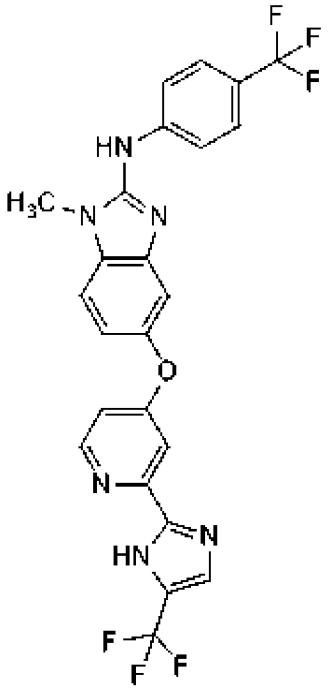
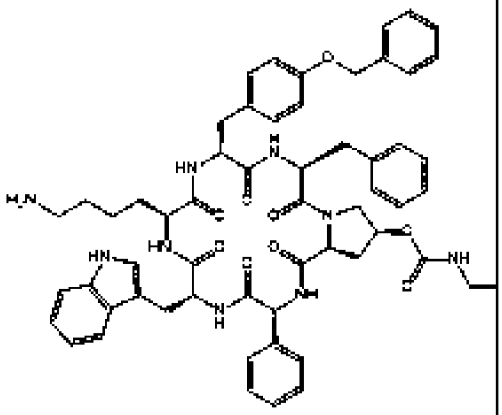
A17		 Дихлористоводородная соль	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A18	Руксолитиниба фосфат JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632
A19	Панобиностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399

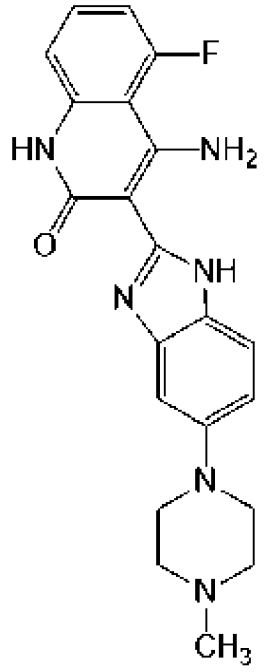
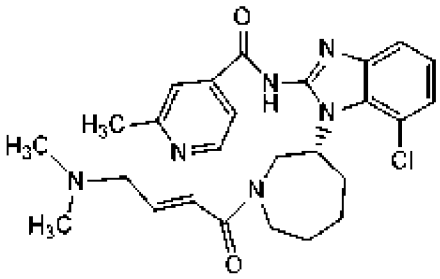
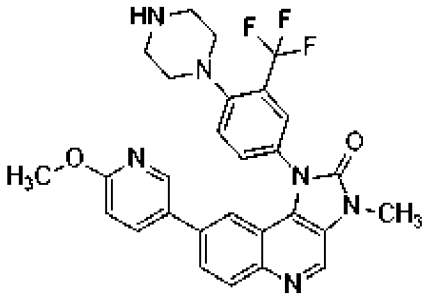
A20	Осилодростат		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8546336
A22	Сонидегиба фосфат		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8178563

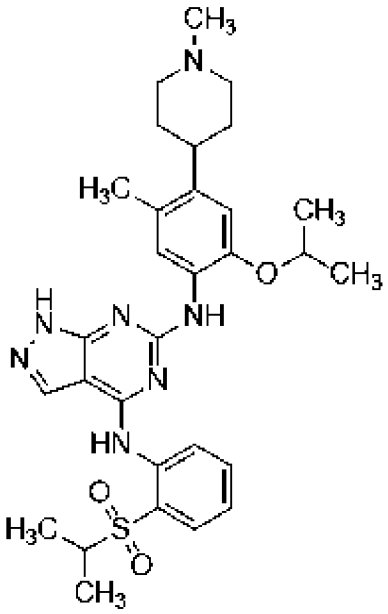
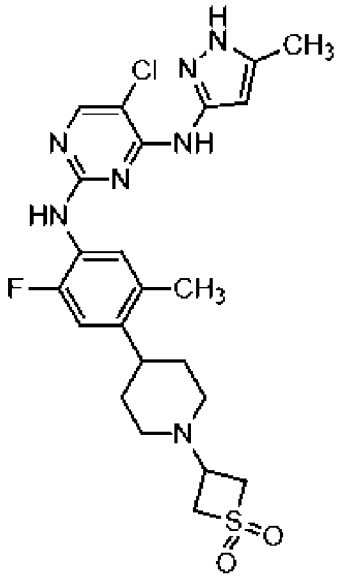
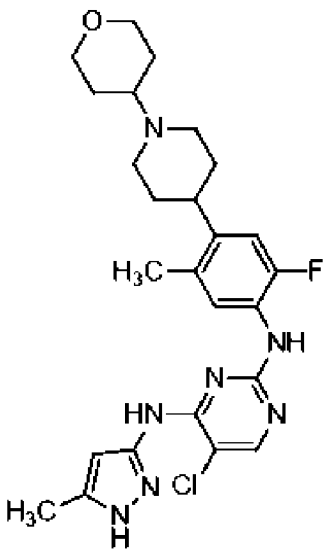
A23	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479
A24			US 8415355 US 8685980
A25			WO 2010/007120
A26		Моноклональное антитело человека против PRLR	US 7867493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

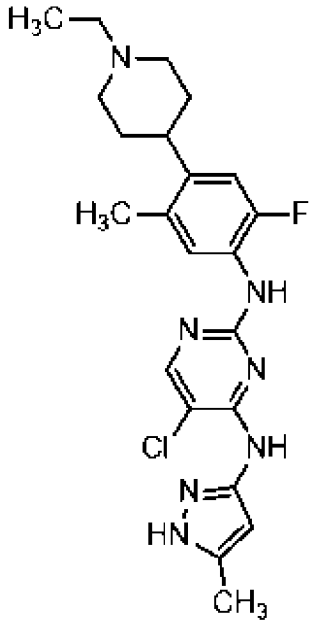
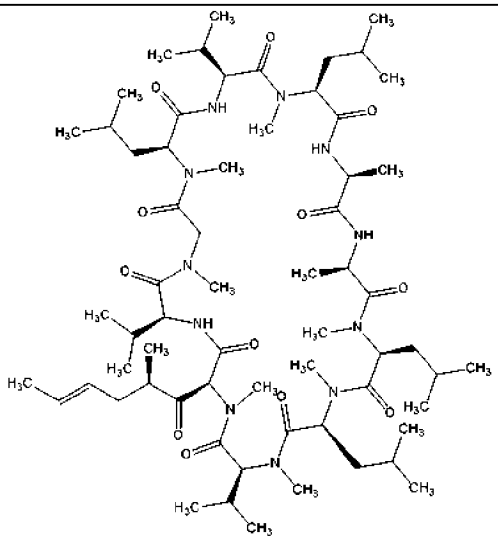
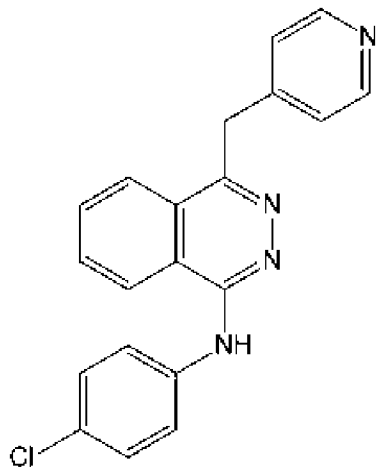
A28			WO 2010/101849
A29	Энкорафениб		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Моноклональное антитело человека против HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551

A32		Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (см. таблицу 1, абзац [00191]) Линкер: SMCC (см. абзац [00117] Нагрузка: DM1 (см. абзац [00111] Также см. пункт 29
A33		Моноклональное антитело или Fab против M-CSF	WO 2004/045532
A34	Биниметиниб		WO 2003/077914
A35	Мидостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

A36	Эверолимус AFINITOR®		WO 2014/085318
A37			WO 2007/030377 US 7482367
A38	Пасиреотида диаспартат SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7473761

A39	Довитиниб		WO 2009/115562 US 8563556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

A42			WO 2008/073687 US 8372858
A43			WO 2010/002655 US 8519129
A44			WO 2010/002655 US 8519129

A45			WO 2010/002655
A46	Валсподар AMDRAY™		EP 296122
A47	Ваталаниба сукцинат	 сукцинат	WO 98/35958
A48		Ингибитор IDH	WO2014/141104

A49		Ингибитор BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		Ингибитор cRAF	WO2014/151616
A51		Конкурентный ингибитор ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913

Примеры

Ниже приведены примеры, чтобы облегчать понимание изобретения, но они не предназначены ограничивать объем изобретения каким-либо образом, и не подразумевают, что они ограничивают объем изобретения каким-либо образом.

Пример 1: Гуманизирование антитела против LAG-3, BAP050

Гуманизировали моноклональное антитело против LAG-3 мыши, BAP050. Получали последовательности и тестируемые образцы двадцати клонов гуманизированного BAP050 с уникальными последовательностями вариабельной области. Эти клоны в дальнейшем анализировали на их биологические функции (например, связывание антигена и блокирование лиганда), структурные признаки и транзиторную экспрессию в клетках CHO.

Пример 1.1: Технология и способ гуманизации

Гуманизацию BAP050 проводили с использованием комбинаторной библиотеки каркасов вариабельной области (FW) зародышевой линии человека. Технология включает перенос CDR мыши в рамке в библиотеку вариабельных областей человека (VR), которые конструировали путем случайно комбинации последовательностей FW1, FW2 и FW3 зародышевой линии человека. Используют только одну последовательность FW4, которая представляет собой WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 221), для тяжелой цепи (HC) (подгруппа I HC человека по Kabat, № 21) и FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 271) для легкой цепи (LC) (подгруппа I κ-цепи человека по Kabat, № 5). Библиотеку последовательностей VR сливают с последовательностями константной области человека (CR), IgG4 человека (S228P) HC и CR κ-цепи LC человека и получаемую библиотеку полного IgG экспрессируют в клетках CHO для скрининга. Скрининг проводили с

супернатантами тканевой культуры, измеряя специфичность связывания на экспрессирующих антиген клетках в формате цельно клеточного ELISA или на FACS.

Способ гуманизации проводили поэтапно, начиная с конструирования и экспрессии подходящего химерного mAb (VR мыши, IgG4 (S228P), κ-цепь человека), которое может служить в качестве антитела сравнения для скрининга гуманизированных клонов. Аминокислотные последовательности константной области для тяжелой цепи IgG4 человека (S228P) и легкой каппа-цепи человека приведены в таблице 6.

Гуманизацию VR LC и HC проводили в два независимых этапа. Библиотеку гуманизированной LC (huLC) спаривали с химерной HC (VR мыши, IgG4(S228P)) и получаемые "полугуманизированные" mAb подвергали скринингу на активность связывания посредством ELISA. Выбирали huLC клонов с подходящей активностью связывания (≥связывания химерного mAb). Аналогично, библиотеку гуманизированной HC (huHC) спаривали с химерной LC (VR мыши, κ-цепь человека) и подвергали скринингу на активность связывания посредством ELISA. Выбирали huHC клонов с подходящей активностью связывания (≥связывания химерного mAb).

Затем секвенировали вариабельные области выбранных huLC и huHC для идентификации huLC и huHC с уникальными последовательностями (некоторые клоны их начального процесса отбора могут содержать один и те же LC или HC). Затем уникальные huLC и huHC случайным образом комбинировали с получением небольшой библиотеки humAb, которую экспрессировали в клетках CHO и проводили скрининг на экспрессирующих антиген клетках в формате ELISA и FACS. Конечным продуктом процесса гуманизации являются клоны с активностями связывания, которые являлись равными или лучше, чем связывание химерного mAb сравнения.

Пример 1.2: Последовательность mAb BAP050 мыши

Определяли последовательности вариабельной области LC и HC mAb против LAG-3 мыши. Последовательности, получаемые в двух независимых анализах, являлись идентичными и продемонстрированы на фигуре 1.

Проводили анализ зародышевой лини и часть результатов продемонстрирована на фигуре 2 в виде выравнивания аминокислотной последовательности. Для легкой цепи V-ген является на 96,88% идентичным mIGkV10-94*01F (279/288 нуклеотидов), и J-ген является на 97,30% идентичным mIGkJ1*01F (36/37 нуклеотидов). Для тяжелой цепи V-ген является на 96,88% идентичным mIGHV9-3-1*01F (279/288 нуклеотидов), J-ген является на 86,79% идентичным mIGHJ4*01F, и D-ген представляет собой mIGHD1-1*01F.

Пример 1.3: Клоны гуманизированного антитела

Как продемонстрировано на фигуре 3, способ гуманизации приводил к получению двадцати гуманизированных клонов с аффинностями связывания, сравнимыми с аффинностями связывания химерного антитела. В дополнение к данным связывания для каждого клона предоставлены последовательности VR наряду с образцом mAb. Образцы получали транзиторной трансфекцией клеток CHO и концентрировали супернатанты тканевых культур. Концентрации mAb в растворах определяли посредством специфического к IgG4 ELISA.

Как продемонстрировано на фигуре 4, двадцать уникальных клонов представляют собой комбинации шести уникальных HC и двенадцати уникальных LC. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности вариабельных доменов тяжелых и легких цепей для гуманизированных клонов BAP050 приведены в таблице 1. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности CDR тяжелых и легких цепей гуманизированных клонов BAP050 приведены в таблице 1.

Ограниченное разнообразие получали для области FW3 HC с восемнадцатью клонами, содержащими одну и ту же FWH3, которая происходит из IGHV7-4 зародышевой линии человека и содержит доступный остаток Cys в положении 84 гуманизированных клонов. Близкородственные последовательности VHFW3, как правило, содержат в этом положении остаток Ser или Ala. Таким образом, в отобранных гуманизированных клонах Cys84 заменяли Ser.

На фигуре 4 указано, что образцы имели различные концентрации mAb в диапазоне от 3,2 мкг/мл до 35,8 мкг/мл. Эти цифры являлись характерными для нескольких экспериментов

транзиторной экспрессии.

Пример 1.4: Анализ гуманизированных клонов

Пример 1.4.1: Анализ активности связывания и специфичности связывания гуманизированных клонов

Активность и специфичность связывания измеряли в анализе конкурентного связывания с использованием постоянной концентрации меченного FITC mAb мыши, серийных разведений тестируемых mAb и экспрессирующих LAG-3 клеток CHO. Инкубации со смесями mAb с различными отношениями концентраций тестируемого mAb к меченому mAb проводили при 4°C в течение 30 минут. Затем количественно определяли связанное меченое mAb мыши с использованием машины FACS. Эксперимент проводили дважды. Результаты продемонстрированы на фигурах 5A-5B.

В пределах точности эксперимента все гуманизированные клоны обладают сходной активностью в отношении конкурирования за связывание меченого mAb мыши. Активность также является сравнимой с активностью исходного mAb мыши и химерного mAb. mAb ранжировали относительно друг друга. Например, он может являться более слабым конкурентом, если в обоих экспериментах кривая определенного клона находится справа от кривой химерного mAb, или он может являться лучшим конкурентом, если кривая определенного клона находится слева от кривой химерного mAb. Такие системы ранжирования использовали на фигуре 6.

Пример 1.4.2: Анализ последовательностей гуманизированных клонов

На основании структурных признаков двадцать гуманизированных mAb разделяли на шесть групп и распределяли их от A до F. Результаты продемонстрированы на фигуре 6.

Пример 1.4.3: Отбор гуманизированных клонов и получение новых вариантов с мутацией C84S

На фигуре 6 обобщены данные, которые принимали во внимание при отборе гуманизированных клонов. Рассматривали данные экспрессии (2-ой столбец), разнообразие композиции вариабельных областей (3-ий столбец), относительные ранжирования в исследованиях связывания (4-ый и 5-ый столбцы) и структурный

анализ (6-ой столбец). Определенные характеристики, которые приводят к отбору отдельных клонов, выделены серым фоном.

Определенные клоны подвергали мутации в положении 84 VHFW3 из Cys в Ser (см. пример 1.3 выше). Новые варианты называют клонами № 1S, 2S, 5S, 9S, 11S, 12S и 13S и совместно клоны huBAP050(Ser).

Пример 1.4.4: Анализ активности связывания и специфичности связывания клонов huBAP050(Ser)

Новые варианты отобранных клонов с мутаций C84S в VHFW3 подвергали аналогичному анализу конкурентного связывания, как описано в примере 1.4.1. В эксперимент включали исходные гуманизированные клоны с остатком Cys84, новые гуманизированные клоны с остатком Ser84, химерное mAb и исходное mAb мыши. Результаты продемонстрированы на фигуре 7.

Все тестируемые варианты являлись сравнимыми с исходным mAb мыши по блокированию связывания меченого mAb мыши с экспрессирующими LAG-3 клетками CHO. Следовательно, поведение новых гуманизированных клонов с остатком Ser84 не отличалось от поведения исходных гуманизированных клонов с остатком Cys84.

Пример 1.4.5: Блокирование связывания LAG-3-Ig с MHC II класса на клеткаах Daudi

LAG-3 связывается с MHC II класса, таким образом, отобранные клоны huBAP050(Ser) тестировали на их способность блокировать связывание растворимого LAG-3-Ig с клетками Daudi (линия клеток лимфомы Беркитта), которые экспрессируют MHC II класса. Блокирующую способность mAb оценивали в анализе конкурентного связывания с использованием постоянной концентрации слитого белка LAG-3-huIgG1 Fc (2 мкг/мл), серийных разведений mAb, подлежащих тестированию, и клеток Daudi. Инкубацию проводили при 4°C в течение 30 минут. Слитый белок связанного лиганда детектировали с использованием конъюгированного с PE фрагмента F(ab')2 козы против IgG человека, который не распознает mAb IgG4 (Southern Biotech 2043-09), и проточной цитометрии. Результаты продемонстрированы на фигуре 8.

В пределах точности экспериментов для семи клонов

huBAP050(Ser), химерного mAb и исходного mAb мыши демонстрировали сравнимую блокирующую активность для LAG-3-Ig.

Пример 1.4.6: Анализ Т-клеточного эпитопа

Гуманизированные mAb анализировали на Т-клеточные эпитопы с использованием Epibase™. Алгоритм анализирует каждый возможный (каждые 10 мономерных единиц на всем протяжении белка, продвигаясь по одной аминокислоте) на связывание с HLA II класса. В нем оценивают свободную энергию связывания (ΔG_{bind}) для каждого пептида и рассчитывают возможную KD ($\Delta G_{bind}=RT\ln K_D$). Затем пептиды метят S, M или N для сильных, средних и несвязывающих средств. Пороговые значения, используемые для такой классификации, различаются для каждого аллотипа.

Данные нормализовали на степень риска. Общая "степень риска" представляет собой сумму всех возможных эпитопов ко всем тестируемым аллелям, взвешенную по аффинностям соответствующих пептидов, но исключая все возможные эпитопы в последовательностях зародышевой линии (чем ниже ее значение, тем "лучше").

Существует приблизительно три категории mAb, получаемые из большого набора mAb другой композиции, как описано ниже.

Степень риска приблизительно 500: полностью принадлежащие человеку mAb, получаемые от людей, "гуманизированных" мышей и из фаговых библиотек ("значения ниже 500 являются действительно хорошими даже для полностью принадлежащих человеку антител"). Гуманизированные mAb, конкретно конструируемые (даже CDR), чтобы обладать низкой оценкой, как правило, находятся в категории риска 500-700.

Степень риска приблизительно 900: характерные антитела с пересаженной CDR, которые содержат полностью принадлежащую мыши CDR с изменениями в области FW или без них ("технология Gary Queen"); одобренные mAb с пересаженной CDR в основном все находятся в этой категории.

Степень риска приблизительно 1500: химерные mAb.

Результаты для отобранных гуманизированных mAb BAP050 являются следующими:

№ клона	Степень риска
01	999
02	1006
05	967
09	998
11	1042
12	1042
13	950

Степени риска семи отобранных гуманизированных клонов соответствуют категории характерных mAb с пересаженной CDR. Например, mAb человека, адалимумаб (Humira®), имеет оценку 654, которая является относительно высокой для mAb человека (ан верхней границе кривой Гаусса), но низкой по сравнению с характерным mAb с пересаженной CDR.

Оценки получают от CDR мыши, в частности остатков Y. Они представляют собой приемлемые оценки для антител для лечения злокачественных опухолей. Изменение оценки будет означать конструирование CDR мыши, в частности удаление остатков Y.

Обобщение и заключение

Гуманизировали моноклональное антитело мыши против LAG-3, BAP050. Технология предусматривает клонирование CDR мыши в рамке считывания в упорядоченную библиотеку каркасов вариабельной области зародышевой линии человека, экспрессирования библиотеки клонированных вариабельных областей в виде интактных гуманизированных mAb IgG4(S228P) в клетках CHO и отбор клонов, которые связываются со сравнимой или большей аффинностью с мишенью, что и исходное mAb. Таким образом, для CDR было предложено отбирать лучшие каркасные последовательности зародышевой линии человека, которые сохраняют свои конформации и, таким образом, аффинность и специфичность связывания исходного mAb мыши. Получали последовательности и тестируемые образцы двадцати гуманизированных вариантов с уникальными последовательностями вариабельной области, которые также подвергали тестированию связывания с LAG-3-трансфицированными клетками CHO. Восемнадцать клонов содержали ту же

последовательность FW3 HC зародышевой линии, которая содержит редкий Cys в положении 84. В семи отобранных клонах Cys заменяли Ser, получая новые mAb, обозначаемые как клоны huBAP050(Ser). Эти clones дополнительно анализировали на их биологические функции (например, связывание антигена и блокирование лиганда), структурные признаки и транзиторную экспрессию в клетках CHO.

Пример 2: Экспрессия гуманизированного антитела против LAG-3, BAP050

Выбирали пять гуманизированных клонов, описываемых в примере 1, для оценки экспрессии в клетках китайского хомяка (CHO).

Конструировали содержащие один ген векторы (SGV) с использование векторов GS Xceed от Lonza (IgG4pro$\Delta\kappa$ для тяжелой цепи и каппа для легкой цепи). SGV амплифицировали и транзиторно котрансфицировали в клетки CHOK1SV GS-KO для экспрессии в объеме 2,8 л.

Экспрессирующие культуры собирали на сутки 6 после трансфекции и осветляли центрифугированием и стерильным фильтрованием. Осветленный супернатант культуры клеток очищали с использованием одноэтапной хроматографии с белком A. Проводили анализ качества продукта в форме SE-ВЭЖХ, SDS-PAGE, IEF и LAL с использованием очищенного вещества в концентрации 1 мг/мл, включая антитело в качестве контрольного образца.

Пример 2.1: Конструкция вектора

Последовательности областей, кодирующий вариабельный домен легкой и тяжелой цепей, синтезировали посредство GeneArt AG. Кодирующие области вариабельного домена легкой цепи субклонировали в pXC-Kappa и кодирующие области вариабельного домена тяжелой цепи в векторы pXC-IgG4pro$\Delta\kappa$ соответственно с использованием N-концевого участка рестрикции *Hind* III и C-концевых участков рестрикции *Bsi*WI (легкая цепь) и *Apa*I (тяжелая цепь). Положительные клоны подвергали скринингу амплификацией ПЦР (праймеры 1053: GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO: 288) и 1072: CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO: 289)) и подтверждали расщеплением рестриктазами (с использованием двойного

расщепления *Eco*RI-HF и *Hind*III-HF) и нуклеотидной последовательности представляющего интерес гена.

Пример 2.2: Амплификация ДНК

Одну бактериальную колонию помещали в 15 мл среды Лурия-Бертани (LB) (бульон LB, Sigma-Aldrich, L7275), содержащей 50 мкг/мл ампициллина, и инкубировали при 37°C в течение ночи при встряхивании при 220 об./мин. Получаемую стартовую культуру использовали для инокуляции 1 л среды Лурия-Бертани (LB), содержащей 50 мкг/мл ампициллина, и инкубировали при 37°C в течение ночи при встряхивании при 220 об./мин. Векторную ДНК выделяли с использованием системы QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep (QIAGEN, 12991). Во всех случаях измеряли концентрацию ДНК с использованием спектрофотометра Nanodrop 1000 (Thermo-Scientific) и доводили до 1 мг/мл буфером EB (10 мМ Tris-Cl, pH 8,5). Качество ДНК для содержащих одни ген векторов оценивали путем измерения отношения оптической плотности A260/A280. Выявляли, что оно составляло от 1,88 до 1,90.

Пример 2.3: Культивирование клеток CHOK1SV GS-KO

Клетки CHOK1SV GS-KO культивировали в среде CD-CHO (Invitrogen, 10743-029), дополненной 6 мМ глутамина (Invitrogen, 25030-123). Клетки инкубировали в инкубаторе-встряхивателе при 36,5°C, 5% CO_2, влажности 85%, 140 об./мин. Клетки общепринято субкультивировали каждые 3-4 суток, высевая при 2×10^5 клеток/мл и выращивали с целью иметь достаточное количество клеток, доступных для трансфекции. Клетки удаляли на 20 пассаже.

Пример 2.4: Транзиторные трансфекции клеток CHOK1SV GS-KO

Транзиторные трансфекции проводили с использованием клеток CHOK1SV GS-KO, которые находились в культуре минимально две недели. Клетки субкультивировали за 24 часа до трансфекции и во время трансфекции жизнеспособность клеток составляла >99.

Все трансфекции проводили посредством электропорации с использованием Gene Pulse MXCell (Bio-Rad), системы на основе планшета для электропорации. Для каждой трансфекции жизнеспособные клетки ресуспендировали в предварительно нагретой среде до $2,86\times10^7$ клеток/мл. В каждую кювету/лунку помещали

аликвоту 80 мкг ДНК (отношение тяжелых и легких цепей SGV1:1) и 700 мкл клеточной суспензии. Клетки электропорировали при 300 Вт, 1300 мкФ. Трансфицированные клетки переносили в предварительно нагретую среду в колбах Эрленмейера и дважды промывали кювету/лунки предварительно нагретой средой, которую также переносили в колбы. Трансфицированные культуры клеток инкубировали в инкубаторе-встряхивателе при 36,5°C, 5% CO_2, влажности 85%, 140 об./мин. в течение 6 суток. Жизнеспособность клеток и концентрации жизнеспособных клеток измеряли во время сбора с использованием автоматического счетчика клеток Cedex HiRes (Roche).

Пример 2.5: Аффинная хроматография с белком A

Супернатант культуры клеток собирали и осветляли центрифугированием при 2000 об./мин. в течение 10 минут, затем фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм PES. Осветленный супернатант очищали с использованием предварительно загруженной колонки 5 мл HiTrap MabSelect SuRE (GE Healthcare, 11-0034-94) на устройстве для очистки АКТА (10 мл/мин). Колонку уравновешивали 50 мМ фосфата натрия, 125 мМ хлорида натрия, pH 7,0 (уравновешивающего буфера) для объемов 5 колонки (CV). После нагрузки образца колонку промывали 2 CV уравновешивающего буфера с последующим промыванием 3 CV 50 мМ фосфата натрия, 1 М хлорида натрия pH 7,0 и повторяли промывание 2 CV уравновешивающего буфера. Затем элюировали продукт 10 мМ формиатом натрий, pH 3,5 более 5 CV. В содержащих белок элюируемых фракциях сразу же доводили pH до pH 7,2 и фильтровали через 0,2 мкм фильтр.

Во время фазы элюции наблюдали пик, содержащий один белок. При анализе SE-ВЭЖХ и SDS-PAGE было продемонстрировано, что этот пик содержит mAb. Выход выделенного белка приведен в таблице 5. Клоны транзиторно экспрессировали в диапазоне от 21,9 до 29,4 мг/л.

Таблица 5

Обобщение выхода, титра, содержания мономеров и уровней эндотоксина

Продукт	Выход* (мг)	Титр* (мг/л)	Содержание мономеров (%)	Уровни эндотоксина (Ед. энд./мг)
Клон F	79,1	28,25	95,63	0,22
Клон G	61,3	21,88	95,31	0,15
Клон H	76,0	27,13	97,07	0,20
Клон I	82,3	29,38	97,82	0,05
Клон J	64,0	24,63‡	96,97	0,27

*После очистки белком A очистка; ‡из экспрессирующей культуры объемом 2,6 л

Пример 2.6: Анализ SE-ВЭЖХ

Образцы очищенных с использованием белка A антител анализировали в двух повторениях посредством SE-ВЭЖХ на системе ВЭЖХ Agilent серии 1200 с использованием колонки Zorbax GF-250 4 мкм 9,4 мм ID×250 мм (Agilent). Перед инъекцией аликвоты образца в концентрации 1 мг/мл фильтровали через 0,2 мкм фильтр. Впрыскивали 80 мкл аликвоты соответственно и проводили измерение 1 мл/мин в течение 15 минут. Уровни растворимых агрегатов анализировали с использованием программного обеспечения Chemstation (Agilent).

Получали хроматографические характеристики со временем удержания, демонстрирующим процент от всех площадей детектируемых пиков для тестируемых антител и контрольного антитела IgG4. Продукты демонстрируют пик одного белка приблизительно от 8,59 до 8,61 минут, сравнимый с контролем антителом IgG4 человека (приблизительно 8,64 минут) и соответствующий мономерному антителу. Небольшие количества (приблизительно до 3-4%) высокомолекулярных примесей, соответствующих растворимым агрегатам, детектировали при времени удержания приблизительно 7,90 минут.

Пример 2.7: Анализ SDS-PAGE

Восстановленные образцы для анализа получали смешиванием с NuPage 4× LDS буфером для образца (Invitrogen, NP0007) и NuPage

10× восстановителем для образца (Invitrogen, NP0009) и инкубировали при 70°C 10 минут. Для невосстановленных образцов исключали восстановитель и инкубацию в тепле. Проводили электрофорез образцов в предварительно отлитых гелях 1,5 мм NuPage 4-12% Bis-Tris Novex (Invitrogen, NP0335PK2) с реакционным буфером NuPage MES SDS в денатурирующих условиях. В гель включали 10 мкл аликвоты SeeBlue Plus 2 предварительно окрашенного стандарта молекулярной массы (Invitrogen, LC5925) и контрольное антитело IgG4 при 1 мг/мл. 1 мкл каждого образца при 1 мг/мл наносили на гель. После проведения электрофореза гели окрашивали InstantBlue (TripleRed, ISB01L) в течение 30 минут при комнатной температуре. Изображения окрашенных гелей анализировали на системе BioSpectrum Imaging (UVP).

Анализ подтверждал присутствие антител, продуктов и хорошие уровни чистоты. В невосстановительных условиях наблюдали преобладающую полосу белка около 98 кДа, сравнимую с контрольным антителом IgG4. Контрольное антитело IgG4 и один тестируемый клон демонстрировали дополнительную более слабую полосу, соответствующую полуантителу тяжелая плюс легкая цепи приблизительно при 70 кДа в невосстановительных условиях. Это ожидают для контрольного антитела. В восстановительных условиях наблюдали две полосы, соответствующие по размеру тяжелой (близко к положению 49 кДа маркера) и легкой цепей (близко к положению 28 кДа маркера) и сравнимые с полосами, выявляемыми для контрольного антитела IgG4.

Пример 2.8: Анализ изоэлектрического фокусирования (IEF)

Проводили электрофорез невосстановленных образцов антитела, очищенного с использованием белка A, так, как описано ниже.

Проводили электрофорез 5 мкг образцов, очищенных с использованием белка A, в градиенте геля 1,0 мм Novex pH 3-10 (Invitrogen, EC66552BOX) с использованием рекомендуемых производителем условий реакции. В гель включали аликвоту 10 мкл маркеров IEF pH 3-10 (Invitrogen, 39212-01). После проведения электрофореза гели фиксировали 10% раствором TCA в течение 30 минут, а затем окрашивали InstantBlue (TripleRed, ISB01L) в

течение ночи при комнатной температуре. Изображения окрашенных гелей анализировали на системе BioSpectrum Imaging (UVP).

Как продемонстрировано в таблице 6, для тестируемых клонов демонстрируют заряженные изоформы при pH в диапазоне 6,0 и 7,45. Детектируемые заряженные изоформы являются сравнимыми с теоретически рассчитанными pI для этих антител, для которых теоретически рассчитывали, что они составляют от 6,35 до 6,82. Клоны F и G имели теоретически рассчитанную pI 6,35 и демонстрируют сравнимые заряженные изоформы, что также соответствует тому, что теоретически рассчитанная pI является одинаковой для обоих (6,35). Поведение контрольного антитела IgG4 являлась таким, как и ожидалось.

Таблица 6

Заряженные изоформы, как детектируют анализом Novex IEF

Продукт	pI преобладающей заряженной изоформы*	Кислые заряженные изоформы*	Основные заряженные изоформы*
Клон F	6,2	2×; от 6,0 до 6,1	6,3
Клон G	6,2	2×; от 6,0 до 6,1	6,3
Клон H	7,4	2×; от 6,9 до 7,3	7,45
Клон I	7,0	2×; от 6,7 до 6,9	7,3
Клон J	6,5	2×; от 6,0 до 6,4	6,8

*регистрации pI оценивали от начальных положений, коррелирующих с маркером IEF 3-10

Пример 2.9: Анализ эндотоксинов

Уровни эдотоксинов очищенных белков измеряли в конечных концентрациях (до 3,44 мг/мл) с использованием устройства Endosafe-PTS, картриджа на основе способа, основанного анализа LAL (Charles River).

Как продемонстрировано в таблице 8, содержание эндотоксина выявляли в диапазоне от 0,05 до 0,27 Ед. энд./мг.

Заключение

Конструировали векторы GS для экспрессии одного гена для отобранных гуманизированных mAb против LAG-3 и использовали для транзиторной трансфекции клеток CHOK1SV GS-KO. От 2,6 до 2,8

литров экспрессионной культуры инкубировали в стандартных условиях в течение 6 суток и получаемый супернатант культуры клеток очищали с использованием хроматографии на белке A. Титры после очистки указаны в таблице 8 и выявлено, что они находятся в диапазоне от 21,88 до 29,38 мг/л. Выходы полезного компоненты находятся в диапазоне от 61,3 до 82,3 мг.

Анализы SDS-PAGE и SE-ВЭЖХ указывали на присутствие небольшого количества (до 4,69%) растворимых агрегатов, содержащихся продуктах, преимущественно соответствующих димерному антителу для mAb. Для mAb также демонстрировали высокомолекулярные примеси для времени удержания, соответствующего времени удержания тримерных антител.

Изоэлектрическим фокусированием детектировали ряд заряженных изоформ для всех mAb. Для mAb демонстрировали изоформы в целом более основные, когда они основаны на теоретически рассчитываемой pI для этих молекулы, что указывает на некоторый уровень посттрансляционной модификации. Выявляли, что mAb являются сравнимыми с их террористически рассчитанными значениями pI.

Уровни эндотоксина для всех образцов измеряли до предоставления образцов и выявляли, что он является ниже 0,63 Ед. энд./мг.

Пример 3: Характеризация антитела мыши против LAG-3 и гуманизированного антитела против LAG-3

Пример 3.1: Характеризация антитела мыши против LAG-3

Исследовали аффинность связывания антитела мыши против LAG-3 BAP050 с LAG-3. Как продемонстрировано анализами FACS антитело мыши против LAG-3 связывается с трансфицированные LAG-3 человека клетками CHO с K_D 0,2 нМ, с T-клетками человека с K_D 0,26 нМ и с трансфицированными LAG-3 человека клетками 300.19 с K_D 13,6 нМ.

Блокирующую активность антитела мыши против LAG-3 BAP050 исследовали анализами конкурентного связывания. Мыши антитело против LAG-3 блокировало связывание LAG-3-Ig с молекулами MHC II класса на клетках Raji с IC50 2,3 нМ.

Тестировали действие антитела мыши против LAG-3 BAP050 на

экспрессию интерферона гамма (IFN-γ). Мыши антитело против LAG-3 приводило к повышению в 3,0±2,1 раза экспрессии IFN-γ клетками, стимулированными антителом против CD3 (0,1 мкг/мл), к повышению в 1,6±0,4 раза клетками, стимулированными стафилококковым энтеротоксином B (SEB) (3 пг/мл), и к повышению в 1,4±0,3 раза клетками, стимулированными пептидами CMV.

Исследовали области в LAG-3, которые могут связываться с антителом мыши против LAG-3 BAP050. Как продемонстрировано ELISA, антитело мыши против LAG-3 связывается со слитым белком LAG-3 Ig (sLAG-3 D1-D4Ig), который содержит все четыре внеклеточных Ig-подобных домена (D1-D4), а также со слитым белком LAG-3 Ig (sLAG-3 D1-D2Ig), который содержит только домен 1 (D1) - домен 2 (D2). Дополнительный анализ демонстрирует, что это антитело против LAG-3 связывается с клетками CHO, которые экспрессируют полноразмерный LAG-3, LAG-3 с делецией D2 (CHO-LAG-3ΔD2) и LAG-3 с частичной делецией дополнительной петли D1 (CHO-LAG-3ΔP48A60). Таким образом, антитело против LAG-3 связывается с D1 LAG-3.

Было выявлено, что антитело мыши против LAG-3 BAP050 повышает секрецию IFN-γ в стимулированных CD3 PBMC по сравнению с контролем IgG1 мыши и контролем не антителом. Кратность повышения находится в диапазоне от 1,4 до 2,9 раз у четырех доноров.

Пример 3.2: Характеризация гуманизированного антитела противLAG-3

Аффинность и специфичность связывания

Связывание иллюстративного гуманизированного антитела против LAG-3 с белком LAG-3 человека измеряли способом Biacore. Результаты являются следующими: Ka=6,41×10^5 $M^{-1}$$сек^{-1}$; Kd=7,00×$10^5$ $сек^{-1}$; K_D=0,109±0,008 нМ. Антитело против LAG-3 также связывается с LAG-3 яванского макака, как измеряют способом Biacore.

Связывание того же гуманизированного антитела против LAG-3 с экспрессирующими LAG-3 человека клетками CHO и экспрессирующими LAG-3 яванского макака клетками HEK 209

измеряли с использованием анализа FACS. Результат демонстрируют, что антитело против LAG-3 (IgG4 человека) связывается с высокой аффинностью с LAG-3 человека по сравнению с изотипическим контролем IgG4 человека. Антитело против LAG-3 связывается с экспрессирующими LAG-3 человека клетками с K_D 1,92 нМ и связывается с экспрессирующими LAG-3 яванского макака клетками с K_D 2,3 нМ.

Также измеряли связывание антител против LAG-3 с экспрессирующими LAG-3 макака резус клетками 300.19 клетки. Результаты демонстрируют, что антитело против LAG-3 связывается с LAG-3 макака резус с K_D 8,03 нМ.

Дополнительные анализы связывания демонстрируют, что иллюстративное гуманизированное антитело против LAG-3 не дает перекрестных реакций с LAG-3 мыши или перекрестных реакций с исходной линией клеток.

Блокирование взаимодействия LAG-3 и его лигандов

Исследовали способность иллюстративного гуманизированного антитела против LAG-3 блокировать взаимодействия LAG-3 и его известного лиганда, молекул MHC II класса. Результаты демонстрируют, что антитело против LAG-3 блокирует взаимодействие между LAG-3 и молекулами MHC II класса на клетках Daudi с IC50 5,5 нМ по сравнению с изотипическим контролем IgG4 человека.

Стимуляция LAG-3 высвобождения цитокина in vitro при отсутствии участия Т-клеточного рецептора

Не ожидают, что антитело против LAG-3 стимулирует детектируемые ответы цитокинов без специфической стимуляции Т-клеточным рецептором. Антитело против LAG-3 иммобилизовали и сушкой на воздухе проводили сшивку на планшете для культивирования тканей, и тестировали на его способность стимулировать продукцию цитокинов способом, описанным у Stebbings R. et al. (J. Immunol. 2007 179(5):3325-3331). Не индуцировали продукцию IL-2 или IFN-γ антителом против LAG-3 или контролем IgG при отсутствии стимуляции стафилококковым энтеротоксином B (SEB) цельной крови.

Пример 4: Отбор пациентов на основании статуса PD-L1/CD8/IFN-γ

Для каждого из нескольких типов злокачественной опухоли тестировали образцы от многих пациентов на статус PD-L1/CD8/IFN-γ. Каждый образец классифицировали как: тройной отрицательный для PD-L1/CD8/IFN-γ, одинарный или двойной положительный по этим маркерам или тройной положительный по эти маркеры. На фигуре 11 продемонстрировано, что в этом эксперименте в популяции пациентов следующие ниже типы злокачественной опухоли являются обычно тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN-γ: рак легких (плоскоклеточный), рак легких (аденокарцинома), рак головы и шеи, рак шейки матки (плоскоклеточный), рак желудка, рак щитовидной железы, меланома и злокачественная опухоль носоглотки. Пациенты, страдающие такими типами злокачественной опухоли, являются хорошими кандидатами для терапии антителами против PD-1 в способах комбинированного лечения, как описано в настоящем описании, например, антителами против LAG-3. Вероятность эффективного лечения можно дополнительно усиливать определением того, какие пациенты являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN-γ, и лечением тройных положительных пациентов антителами противPD-1 или антителами против PD-L1 и способами комбинированного лечения, как описано в настоящем описании, например, антителами против LAG-3.

На фигуре 12 продемонстрировано, что в популяции пациентов следующие типы злокачественной опухоли редко являются тройными положительными на PD-L1/CD8/IFN-γ: ER+ рак молочной железы и рак поджелудочной железы. Следует отметить, что даже при злокачественных опухолях, которые, как правило, не являются положительными в отношении PD-L1/CD8/IFN-γ, можно увеличивать вероятность эффективного лечения путем определения того, какие пациенты являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN-γ, и лечением тройных положительных пациентов антителами против PD-1 или антителами против PD-L1 и способами комбинированного лечения, как описано в настоящем описании, например, антителами против LAG-3.

На фигуре 13 продемонстрирована доля пациенты с раком молочной железы, которые являются тройными положительными по PDL1/CD8/IFN-γ. Принимая во внимание в основном рак молочной железы, доля тройных положительных является в некоторой степени низкой. Однако если сфокусироваться только на IM-TN раке молочной железы, можно видеть, что намного больший процент пациентов является тройным положительным по PD-L1/CD8/IFN-γ. IM-TN рак молочной железы особенно трудно поддается лечению общепринятыми видами терапии. Открытие того, что IM-TN рак молочной железы часто является тройным положительным по PD-L1/CD8/IFN-γ открывает новые возможности терапии этой злокачественной опухоли антителами против PD-1 или антителами против PD-L1 и способами комбинированного лечения, как описано в настоящем описании, например, антителами против LAG-3.

На фигуре 14 продемонстрирована доля пациентов с раком толстого кишечника, которые являются тройными положительными по PD-L1/CD8/IFN-γ. Принимая во внимание в основном рак толстого кишечника, доля тройных положительных является в некоторой степени низкой. Однако если сфокусироваться только на раке молочной железы с высокой MSI (высокой нестабильностью микросателлитов), можно видеть, что намного больший процент пациентов является тройным положительным по PD-L1/CD8/IFN-γ. MSI уровни можно анализировать, например, способы на основе коммерчески доступных ПЦР.

Образцы злокачественной опухоли желудка тестировали на уровни PD-L1/CD8/IFN-γ (данные не показаны). Выявлено, что при раке желудка с высокой MSI или EBV+ раке желудка приблизительно 49% являлись положительными по PD-L1, и высокая доля PD-L1-положительных клеток являлась тройной отрицательной по PD-L1/CD8/IFN-γ. Также выявлено, что доля PD-L1-положительных клеток и положительных по PD-L1/CD8/IFN-γ клеток также являлась положительной по PIK3CA. Это открытие позволяет предположить, что такие злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-1 или антителом против PD-L1, например, в комбинации с антителом против LAG-3, необязательно в комбинации с

терапевтическим средством, направленным на PIK3.

Образцы CRC с высокой MSI тестировали на комбинацию маркеров (данные не показаны). Выявлено, что в образцах CRC с высокой MSI-high большая доля образцов PD-L1/CD8/IFN-γ также является положительной по LAG-3, PD-1 (все называемые PDCD1), RNF43 и BRAF. Это открытие позволяет предположить, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против LAG-3, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое направлено на один или более из PD-1, PD-L1, PDCD1, RNF43 и BRAF.

Плоскоклеточный рак легких тестировали на комбинацию маркеров (данные не показаны). Выявлено, что в образцах плоскоклеточного рака легких большая доля образцов с PD-L1/CD8/IFN-γ также является положительной по LAG-3. Это открытие позволяет предположить, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против LAG-3, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое направлено PD-1 или PD-L1, например, антитело против PD-1 или антителом против PD-L1.

Папиллярный рак щитовидной железы тестировали на комбинацию маркеров, включая мутацию V600E BRAF (данные не показаны). Выявлено, что большая доля образцов с раком щитовидной железы, которая является положительными по PD-L1, также является положительной по BRAF V600E. Это открытие позволяет предположить, что эти злокачественные опухоли можно лечить антителом против PD-1 или антителом против PD-L1, например, в комбинации с антителом против LAG-3, необязательно в комбинации с терапевтическим средством, которое направлено BRAF.

Пример 5: Отбор пациентов на основании статуса PD-L1

Для обеспечения широкого исследования показаний злокачественной опухоли для видов терапии на основе иммуномодуляторов (например, LAG-3 отдельно или в комбинации с PD1/PD-L1), оценивали экспрессию PD-L1 на уровнях белка и иРНК в злокачественных опухолях человека, включая опухоли легких и печени.

Экспрессию белка PD-L1 оценивали в группе фиксированных

формалин погруженных в парафин опухолей немелкоклеточной аденокарциномы (ACA) легкого (NSCLC), NSCLC плоскоклеточной карциномы (SCC) и печеночноклеточной карциномы (HCC) посредством иммуногистохимии (IHC). Также полуколичественно оценивали экспрессию PD-L1 способом проводимой в ручную гистологической оценки (H-оценка) на основании интенсивности окрашивания и процентного содержания положительных опухолевых клеток. В анализе IHC авторов положительный результат по PD-L1 (PD-L1+) определяли как H-оценка≥20. Параллельно анализировали данные экспрессии иРНК PD-L1 из Атласа ракового генома (TCGA) при тех же самых показаниях (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC и 191 HCC) и анализировали путем сравнения экспрессии в нормальных тканях из TCGA.

С анализом секвенирования РНК после нормализации RSEM данные рассчитывали как log2 (RPKM+0,1) с использованием систем OmicSoft для данных секвенирования РНК по показаниям опухолей TCGA. Экспрессия PD-L1 является повышенной при NSCLC ACA и SCC относительно экспрессии при HCC. Путем наложения распределений и сравнением уровней экспрессии по всем показаниям в TCGA авторы ранжировали профили сверхэкспрессии для PD-L1 и выявили когорту HCC TCGA, которая характеризуется значительно пониженными уровнями иРНК PD-L1 с медианным уровнем -0,8 по сравнению с 1,3 для ACA и 1,5 для SCC, что составляет более 2-кратное изменение медианного уровня экспрессии. С данными секвенирования РНК анализ авторов определяет 50% NSCLC аденокарциномы, 54% NSCLC плоскоклеточной карциномы и 6% HCC как высоко экспрессирующие PD-L1.

Экспрессию белка PD-L1 в опухолевых клетках измеряли в 45 образцах аденокарциномы легкого (ACA), 47 образцах плоскоклеточной карциномы легкого (SCC) и 36 образцах печеночноклеточной карциномы (HCC). 16/45 (35,6%) ACA легкого, 21/47 (44,7%) SCC легкого являлись положительными по PD-L1. В противоположность этому, положительный результат по PD-L1 наблюдали только в 2/36 (5,6%) образцах HCC.

В итоге, с использованием анализа IHC и данных РНК

секвенирования в больших и независимых группах образцов NSCLC и HCC человека выявляли, что экспрессия PD-L1 является в большей степени повышенной в NSCLC, чем в HCC. Для NSCLC наблюдают сопоставимые результаты для аденокарциномы и плоскоклеточных карциномы. Следует отметить, что среди большого числа образцов (128 для IHC и 1183 для секвенирования РНК) по 3 показаниям наблюдают очень хорошее соответствие между анализами на основании белка и иРНК. Таким образом, это открытие обосновывает основной принцип для крупномасштабного анализ данных на основании иРНК в TCGA по показаниям и группы пациентов, у которых можно повышать реакции на виды иммунной терапии на основе иммуномодуляторов (например, PD-1/PD-L1, например, в комбинации с LAG-3).

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и номера доступа, указанные в настоящем описании, таким образом, полностью включены посредством ссылки, как если бы конкретно и отдельно указывали, что каждая отдельная публикация или патент влечен посредством ссылки.

Эквиваленты

Несмотря на то, что описаны конкретные варианты осуществления изобретения, указанное выше описание является иллюстративным и неограничивающим. Многие изменения изобретения станут понятны специалистам в данной области после просмотра настоящего описания и формулы изобретения ниже. Полный объем изобретения должен следует определять формулой изобретения, вместе с их полным объемом эквивалентов и описания наряду с такими изменениями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение антитела против LAG3 в дозе от 3 до 800 мг от одного раза в неделю до одного раза в две, три или четыре недели для лечения рака, где антитело против LAG3 содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15;

(b) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1; VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2; и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12;

(c) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15; или

(d) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286; VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2; и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12.

2. Применение по п.1, где антитело против LAG3 применяют в дозе 3 мг.

3. Применение по п.1, где антитело против LAG3 применяют в дозе 20 мг.

4. Применение по п.1, где антитело против LAG3 применяют в дозе 80 мг.

5. Применение по п.1, где антитело против LAG3 применяют в дозе 240 мг.

6. Применение по п.1, где антитело против LAG3 применяют в дозе 800 мг.

7. Применение по любому из пп.1-6, где антитело против LAG3 вводят один раз в неделю.

8. Применение по любому из пп.1-6, где антитело против LAG3 вводят один раз каждые две недели.

9. Применение по любому из пп.1-6, где антитело против LAG3 вводят один раз каждые три недели.

10. Применение по любому из пп.1-6, где антитело против LAG3 вводят один раз каждые четыре недели.

11. Применение по любому из предшествующих пунктов, где антитело против LAG вводят в комбинации со вторым средством.

12. Применение по п.11, где второе средство представляет собой ингибитор контрольной точки.

13. Применение по п.12, где второе средство представляет собой антитело против PD-1.

14. Применение по п.12, где второе средство представляет собой антитело против PD-L1.

15. Применение по п.11, где второе средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

16. Применение по п.15, где второе средство представляет собой карбоплатин.

17. Применение по любому из пп.1-16, где рак представляет собой рак молочной железы.

18. Применение по п.17, где рак молочной железы представляет собой тройной отрицательный рак молочной железы.

19. Применение по любому из пп.1-16, где рак представляет собой рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого), рак желудка, рак пищевода, рак предстательной железы, саркому (например, саркому мягких тканей), рак яичников, неврологический рак, лимфому (например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому) или рак носоглотки.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело против LAG3 для лечения рака, где фармацевтическую композицию применяют в дозе от 3 до 800 мг, и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или стабилизатор, где антитело против LAG3 содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15;

(b) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1; VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2; и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12;

(c) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286, VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 14 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 15; или

(d) VH, содержащую VHCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 286; VHCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2; и VHCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3; и VL, содержащую VLCDR1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 10, VLCDR2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11 и VLCDR3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12.

21. Фармацевтическая композиция по п.20, где антитело против LAG3 присутствует в дозе 3 мг.

22. Фармацевтическая композиция по п.20, где антитело против LAG3 присутствует в дозе 20 мг.

23. Фармацевтическая композиция по п.20, где антитело против LAG3 присутствует в дозе 80 мг.

24. Фармацевтическая композиция по п.20, где антитело против LAG3 присутствует в дозе 240 мг.

25. Фармацевтическая композиция по п.20, где антитело против LAG3 присутствует в дозе 800 мг.

По доверенности

Легкая цепь (κ-цепь мыши)

```
      FWL1                    CDRL1           FWL2         CDRL2              FWL3
DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCSSSQDIS NYLNWYQQKP DGTVKVLIYY TSTLHLGVPS RFSGSGSGTD

                       CDRL3       FWL4
YSLTISNLEL EDIATYYCQQ YYNLPWTFGG GTKLEIK
```

Тяжелая цепь (IgG1 мыши)

```
      FWH1                          CDRH1       FWH2              CDRH2
QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGFTLT NYGMNWVRQT PGKGLKWMGW INTDTGEPTY ADDFKGRFAF

        FWH3                          CDRH3           FWH4
SLETSASTAS LQINNLKNAD TATYFCARNP PYYYGTNNAE AMDYWGQGTA VTVSS
```

ФИГ.1

573985

Легкая цепь

```
GL        DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCSASQGIS NYLNWYQQKP DGTVKLLIYY TSSLHSGVPS
Mu mAb    ---------- ---------- ----S--D-- ---------- -----V----- --T--L----

GL        RFSGSGSGTD YSLTISNLEP EDIATYYCQQ YSKLP
Mu mAb    ---------- ---------L ----------- -YN--WTFGG GTKLEIK
```

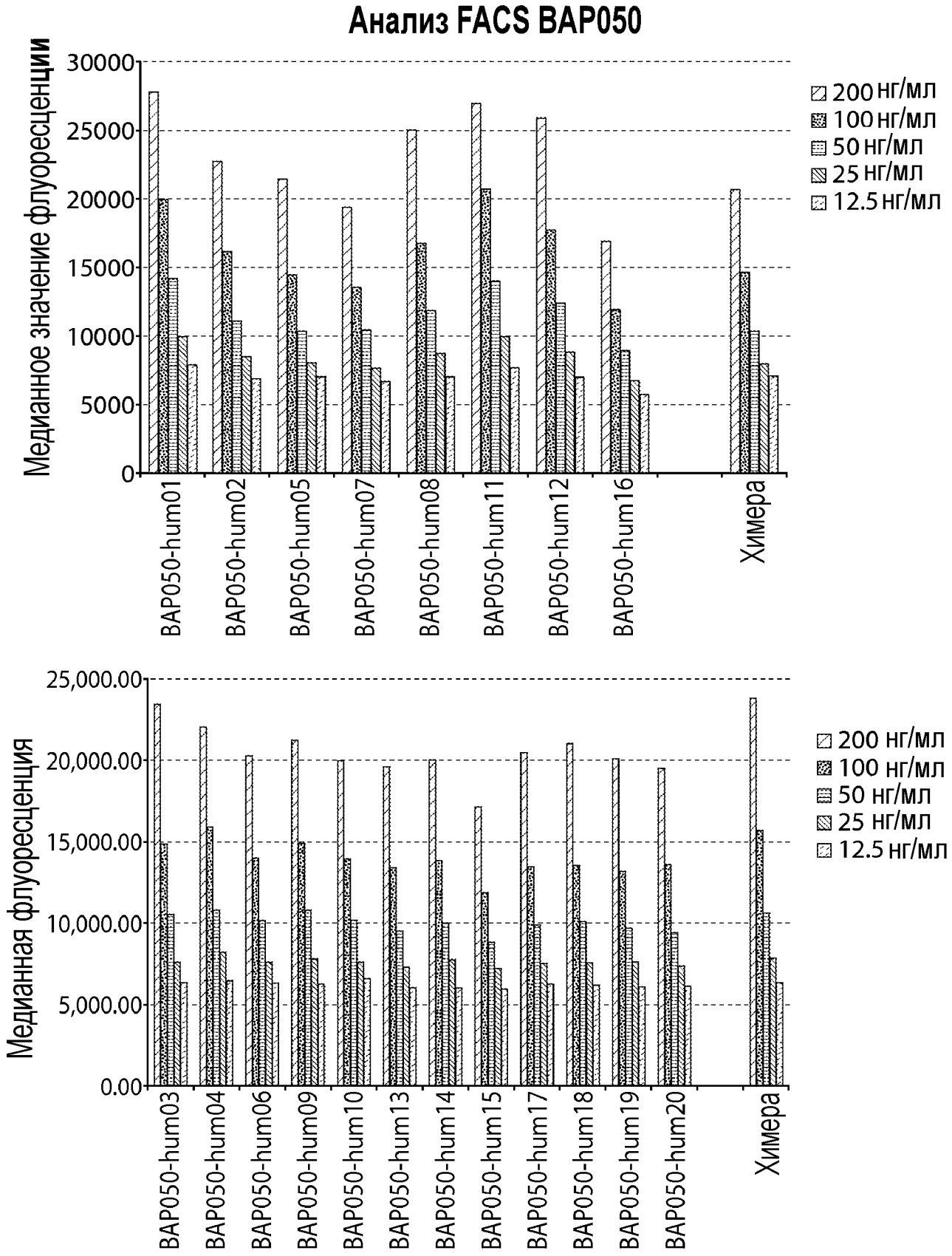
Тяжелая цепь

```
GL        QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTYTGEPTY
Mu mAb    ---------- ---------- ------F-L- -------R-T ----------- ---D------

GL        ADDFKGRFAF SLETSASTAY LQINNLKNED TATYFCAR
Mu mAb    ---------- ---------S --------A- --------NP PYYYGTNNAE AMDYWGQGTA

GL
Mu mAb    VTVSS
```

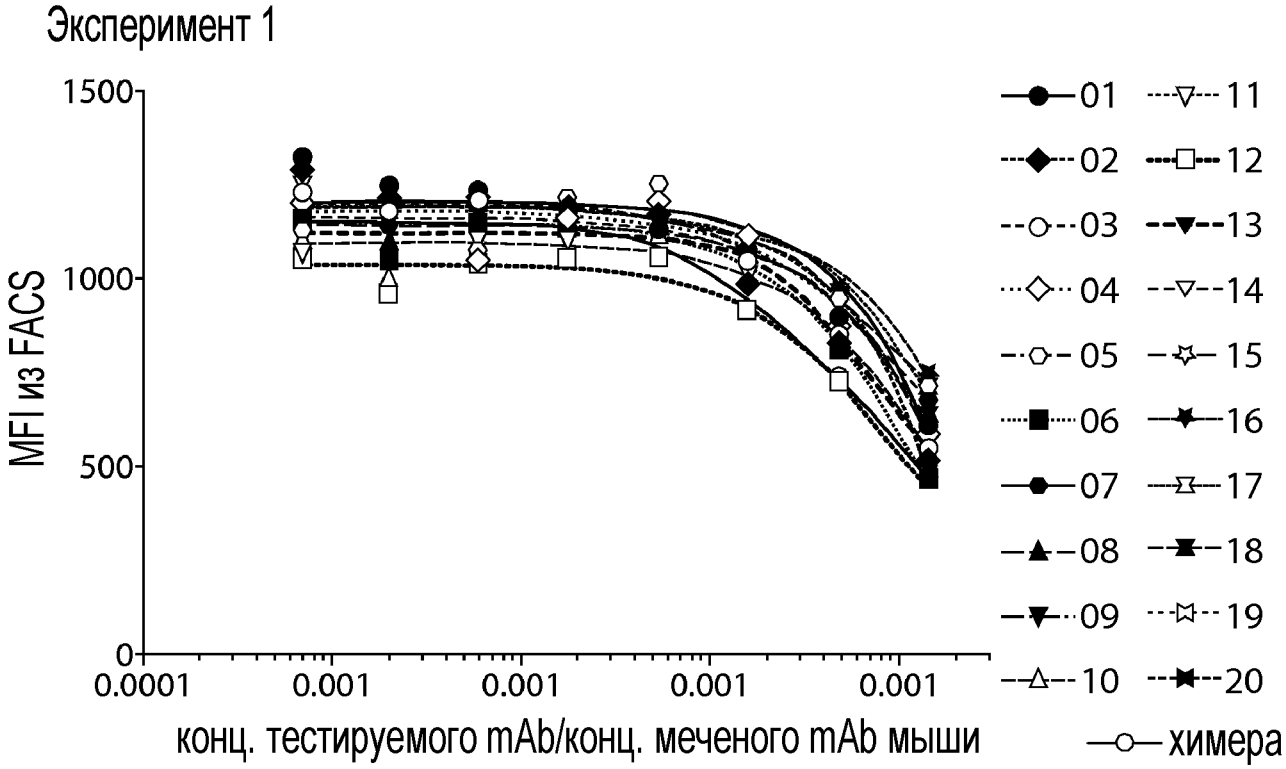
ФИГ.2


Анализ FACS BAP050
Медианное значение флуоресценции
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
200 нг/мл
100 нг/мл
50 нг/мл
25 нг/мл
12.5 нг/мл
BAP050-hum01
BAP050-hum02
BAP050-hum05
BAP050-hum07
BAP050-hum08
BAP050-hum11
BAP050-hum12
BAP050-hum16
Химера
Медианная флуоресценция
25,000.00
20,000.00
15,000.00
10,000.00
5,000.00
0.00
200 нг/мл
100 нг/мл
50 нг/мл
25 нг/мл
12.5 нг/мл
BAP050-hum03
BAP050-hum04
BAP050-hum06
BAP050-hum09
BAP050-hum10
BAP050-hum13
BAP050-hum14
BAP050-hum15
BAP050-hum17
BAP050-hum18
BAP050-hum19
BAP050-hum20
Химера

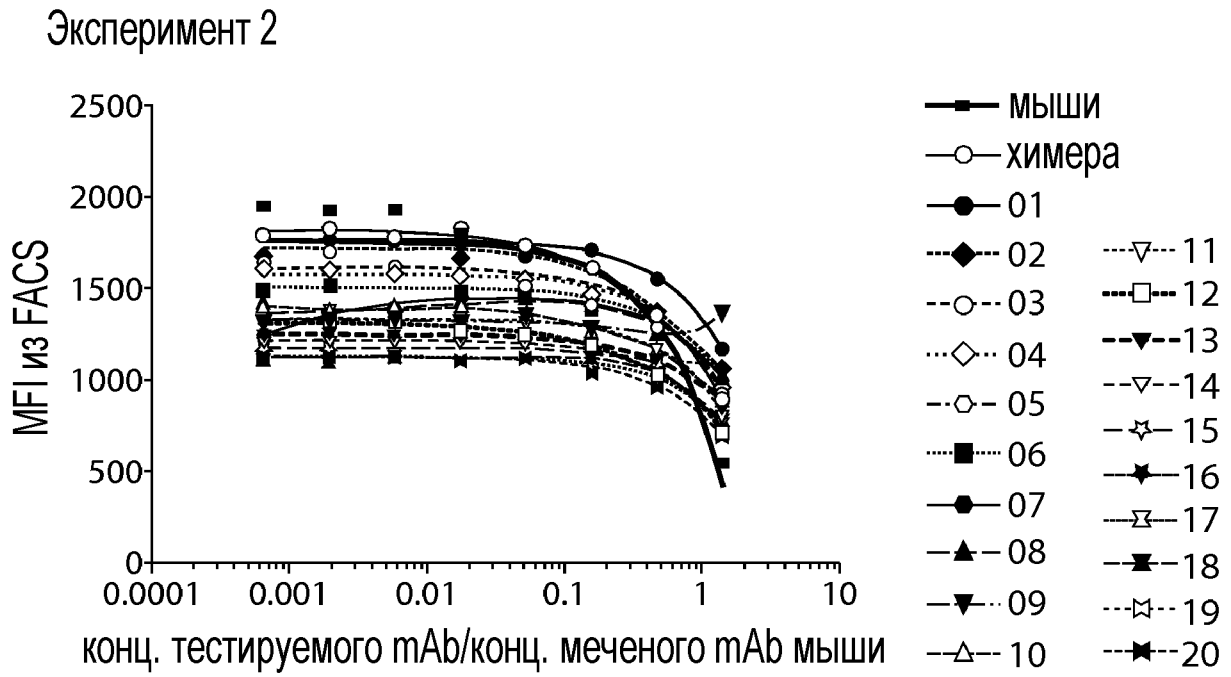
ФИГ.3

№ клона	мкг/мл	Последовательность					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
химера	31.7	6 уникальных HC			12 уникальных LC		
1	35.4	a	a	a	a	a	a
2	25.2	a	a	a	a	a	b
3	3.2	a	a	a	b	b	a
4	26	a	a	a	a	c	c
5	16.9	a	a	a	c	a	a
6	9.1	a	a	a	d	b	d
7	35.8	a	a	a	a	d	d
8	24.7	a	a	a	e	b	e
9	19.9	b	b	a	a	a	b
10	7.7	b	b	a	b	b	a
11	34.9	b	b	a	a	d	d
12	17.9	b	b	a	e	b	e
13	24.9	b	a	a	a	a	b
14	7.5	a	c	a	b	b	a
15	21.9	a	c	a	e	b	e
16	17.7	c	d	b	e	b	e
17	21.2	d	a	c	a	a	f
18	8.1	a	a	a	f	b	e
19	7.5	a	a	a	e	b	a
20	3.2	b	b	a	d	b	g

ФИГ.4


Эксперимент 1
1500
1000
500
0
MFI из FACS
0.0001
0.001
0.001
0.001
0.001
конц. тестируемого mAb/конц. меченого mAb мыши
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
химера

ФИГ.5A

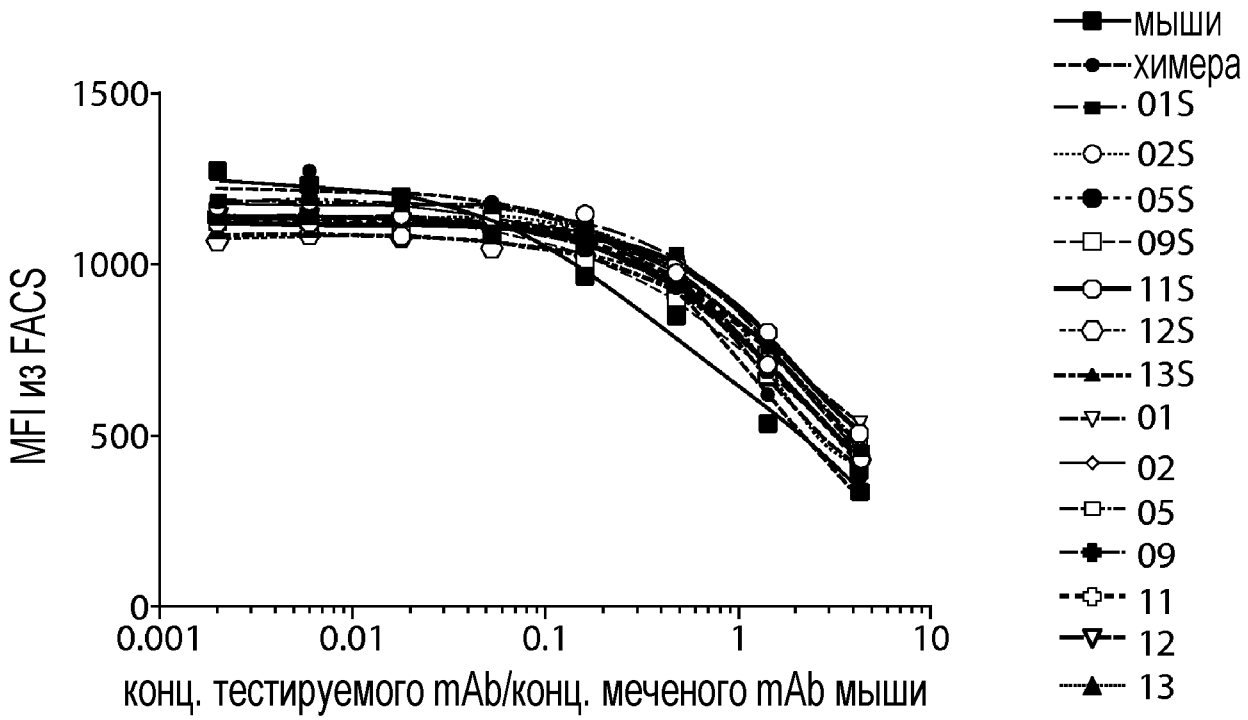

Эксперимент 2
2500
2000
1500
1000
500
0
MFI из FACS
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
конц. тестируемого mAb/конц. меченого mAb мыши
мыши
химера
01
02
03
04
05
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

ФИГ.5B

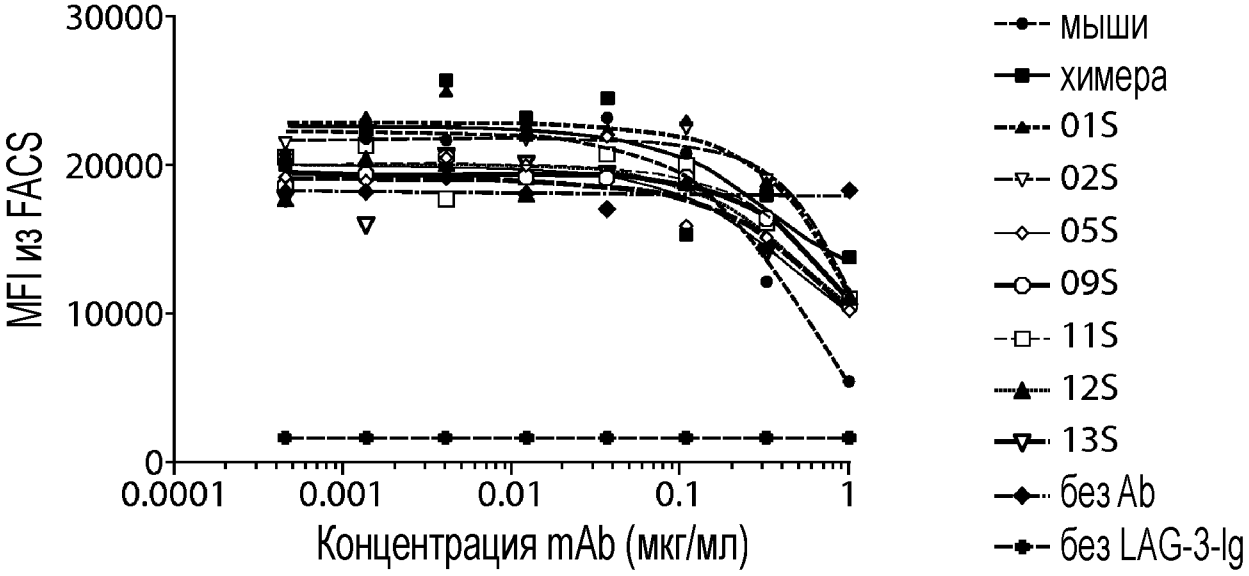
№ клона	Конц. мкг/мл	Последовательность						Ранжирование		Структура
		HC			LC			Данные связывания	Данные конкурен-ции	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3			
		6 уникальных HC			12 уникальных LC				*	
1	35.4	a	a	a	a	a	a	1	2	D
2	25.2	a	a	a	a	a	b	5	1	B
3	3.2	a	a	a	b	b	a	7	1	E
4	26	a	a	a	a	c	c	8	2	E
5	16.9	a	a	a	c	a	a	6		E
6	9.1	a	a	a	d	b	d	9	1	E
7	35.8	a	a	a	a	d	d	8		C
8	24.7	a	a	a	e	b	e	4		E
9	19.9	b	b	a	a	a	b	8	2	B
10	7.7	b	b	a	b	b	a	9	2	E
11	34.9	b	b	a	a	d	d	2	2	C
12	17.9	b	b	a	e	b	e	3	2	E
13	24.9	b	a	a	a	a	b	9	3	A
14	7.5	a	c	a	b	b	a	9		F
15	21.9	a	c	a	e	b	e	20	20	F
16	17.7	c	d	b	e	b	e	20	20	D
17	21.2	d	a	c	a	a	f	9		E
18	8.1	a	a	a	f	b	e	8		C
19	7.5	a	a	a	e	b	a	9		D
20	3.2	b	b	a	d	b	g	9	3	C

* пустые ячейки означают хуже 3.

ФИГ.6


1500
1000
500
0
MFI из FACS
0.001
0.01
0.1
1
10
конц. тестируемого mAb/конц. меченого mAb мыши
мыши
химера
01S
02S
05S
09S
11S
12S
13S
01
02
05
09
11
12
13

ФИГ.7


30000
20000
10000
0
MFI из FACS
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Концентрация mAb (мкг/мл)
мыши
химера
01S
02S
05S
09S
11S
12S
13S
без Ab
без LAG-3-Ig

ФИГ.8

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC       QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum01-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum02-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum03-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum04-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum05-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum06-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum07-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum08-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum18-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum19-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum09-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum10-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum11-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum12-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum20-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum13-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum14-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTY
BAP050-hum15-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTY
BAP050-hum16-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMNWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum17-HC     QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY

                    70        80        90        100       110       120
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC       ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum01-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum02-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum03-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum04-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum05-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum06-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum07-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum08-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum18-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum19-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum09-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum10-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum11-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum12-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum20-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum13-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum14-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum15-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum16-HC     ADDFKGRVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum17-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
```

ФИГ.9А

```
                        10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC      QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum01-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum02-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum03-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum04-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum05-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum06-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum07-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum08-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum18-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum19-HC    EV......A.V....A.......V..............A..Q..E.............
BAP050-hum09-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum10-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum11-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum12-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum20-HC    .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I...........
BAP050-hum13-HC    .V......A.V....AS..V..................A..Q..E.............
BAP050-hum14-HC    EV......A.V....A.......V...........I..S.SR..E.L...........
BAP050-hum15-HC    EV......A.V....A.......V...........I..S.SR..E.L...........
BAP050-hum16-HC    EV......A.V.....SLR....G..............AT.Q..E.............
BAP050-hum17-HC    .V......S......AS..V..................A..Q..E.............

                        70        80        90        100       110       120
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC      ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum01-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum02-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum03-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum04-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum05-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum06-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum07-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum08-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum18-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum19-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum09-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum10-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum11-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum12-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum20-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum13-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum14-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum15-HC    ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum16-HC    .......VTI.ADK.I...Y..WSS..AS...M.Y...........................
BAP050-hum17-HC    ........V...D..V...Y...ST..AE.................................
```

ФИГ.9В

```
                        10        20        30        40        50        60
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-LC      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum01-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum02-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum13-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum09-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum03-LC    EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum10-LC    EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum14-LC    EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum04-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPD
BAP050-hum05-LC    EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum06-LC    DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum07-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum11-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum08-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum12-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum15-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum16-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum17-LC    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum18-LC    AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum19-LC    EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum20-LC    DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPD

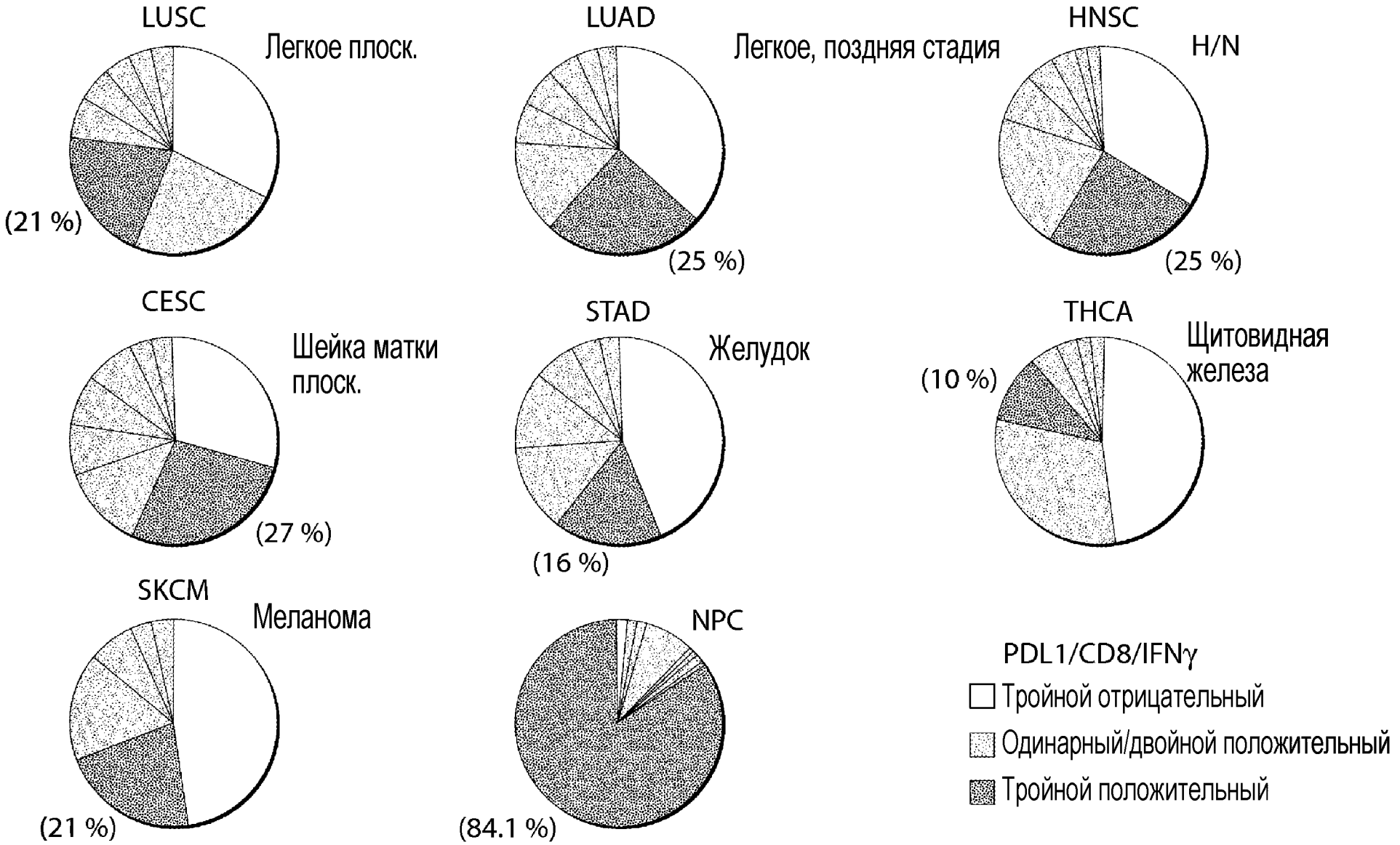
                        70        80        90        100
                   ....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP050-chi-LC      RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum01-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum02-LC    RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum13-LC    RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum09-LC    RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum03-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum10-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum14-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum04-LC    RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum05-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum06-LC    RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum07-LC    RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum11-LC    RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum08-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum12-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum15-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum16-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum17-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum18-LC    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum19-LC    RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum20-LC    RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
```

ФИГ.10А

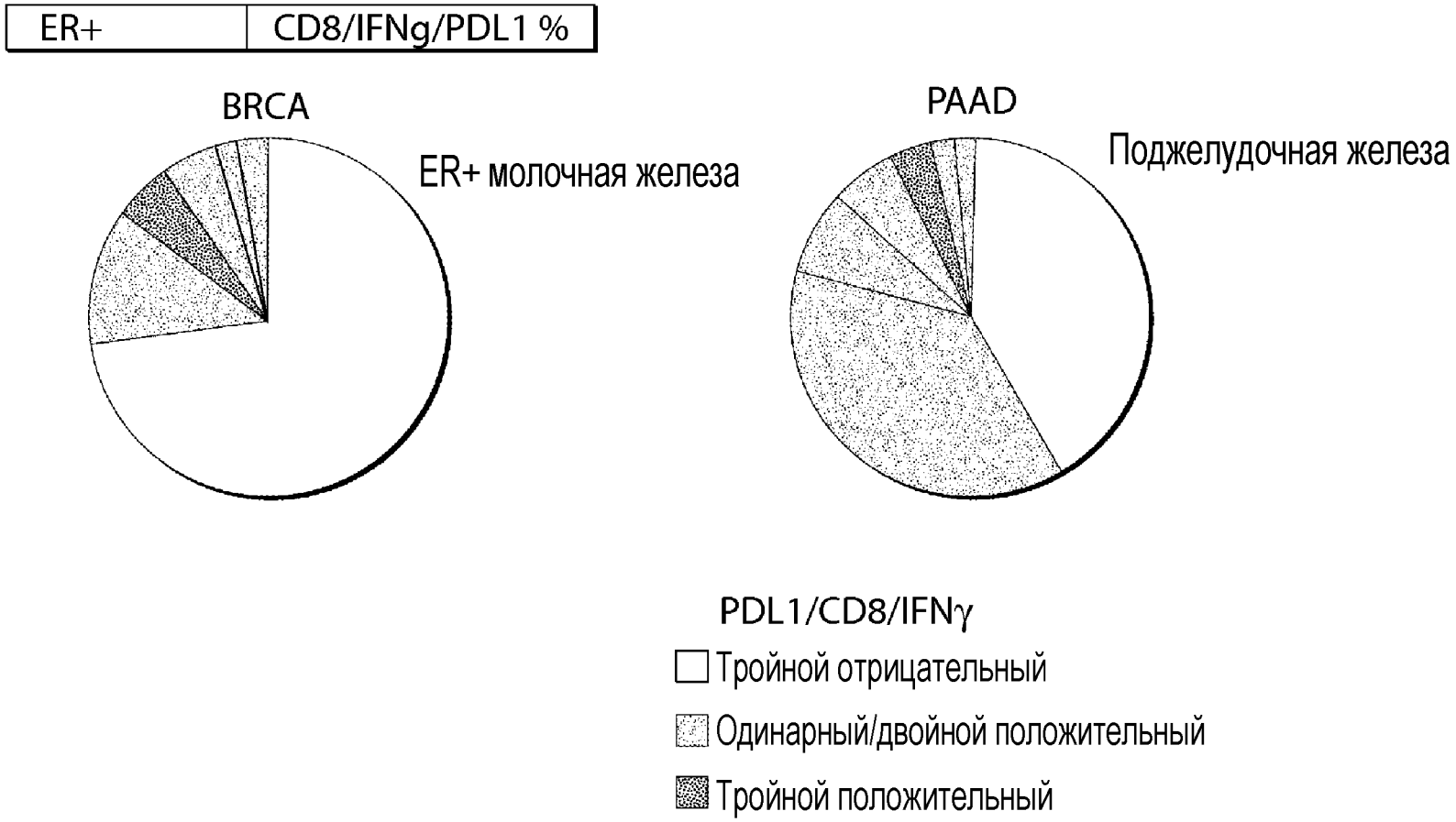
```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-LC       DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum01-LC     ......SP......V......T..................GKAP.L.............
BAP050-hum02-LC     ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum13-LC     ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum09-LC     ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum03-LC     E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum10-LC     E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum14-LC     E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum04-LC     ......SP......V......T..............L...GQSPQL...........I.D
BAP050-hum05-LC     E.VL..SPAT..L.P.E.A.L....................GKAP.L.............
BAP050-hum06-LC     ..V....PL..PVTP.EPAS.....................GQAPRL.............
BAP050-hum07-LC     ......SP......V......T..............L...GQSPQL.............
BAP050-hum11-LC     ......SP......V......T..............L...GQSPQL.............
BAP050-hum08-LC     E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T..................GQAPRL.............
BAP050-hum12-LC     E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T..................GQAPRL.............
BAP050-hum15-LC     E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T..................GQAPRL.............
BAP050-hum16-LC     E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T..................GQAPRL.............
BAP050-hum17-LC     ......SP......V......T..................GKAP.L.............
BAP050-hum18-LC     A..L..SP......V......T..................GQAPRL.............
BAP050-hum19-LC     E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T..................GQAPRL.............
BAP050-hum20-LC     ..V....PL..PVTP.EPAS.....................GQAPRL...........I.D

                          70        80        90        100
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP050-chi-LC       RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum01-LC     ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum02-LC     ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....................
BAP050-hum13-LC     ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....................
BAP050-hum09-LC     ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.....................
BAP050-hum03-LC     ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum10-LC     ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum14-LC     ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum04-LC     ..........FT....R..P..F.V.......................
BAP050-hum05-LC     ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum06-LC     .........EFT....S.QPD.F.........................
BAP050-hum07-LC     .........EFT....S.QPD.F.........................
BAP050-hum11-LC     .........EFT....S.QPD.F.........................
BAP050-hum08-LC     ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum12-LC     ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum15-LC     ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum16-LC     ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum17-LC     ..........FTF...S.QP............................
BAP050-hum18-LC     ..........FT....S.QP..F.........................
BAP050-hum19-LC     ..........FTF...S..A..A.........................
BAP050-hum20-LC     ..........FT....R..P..F.V.......................
```

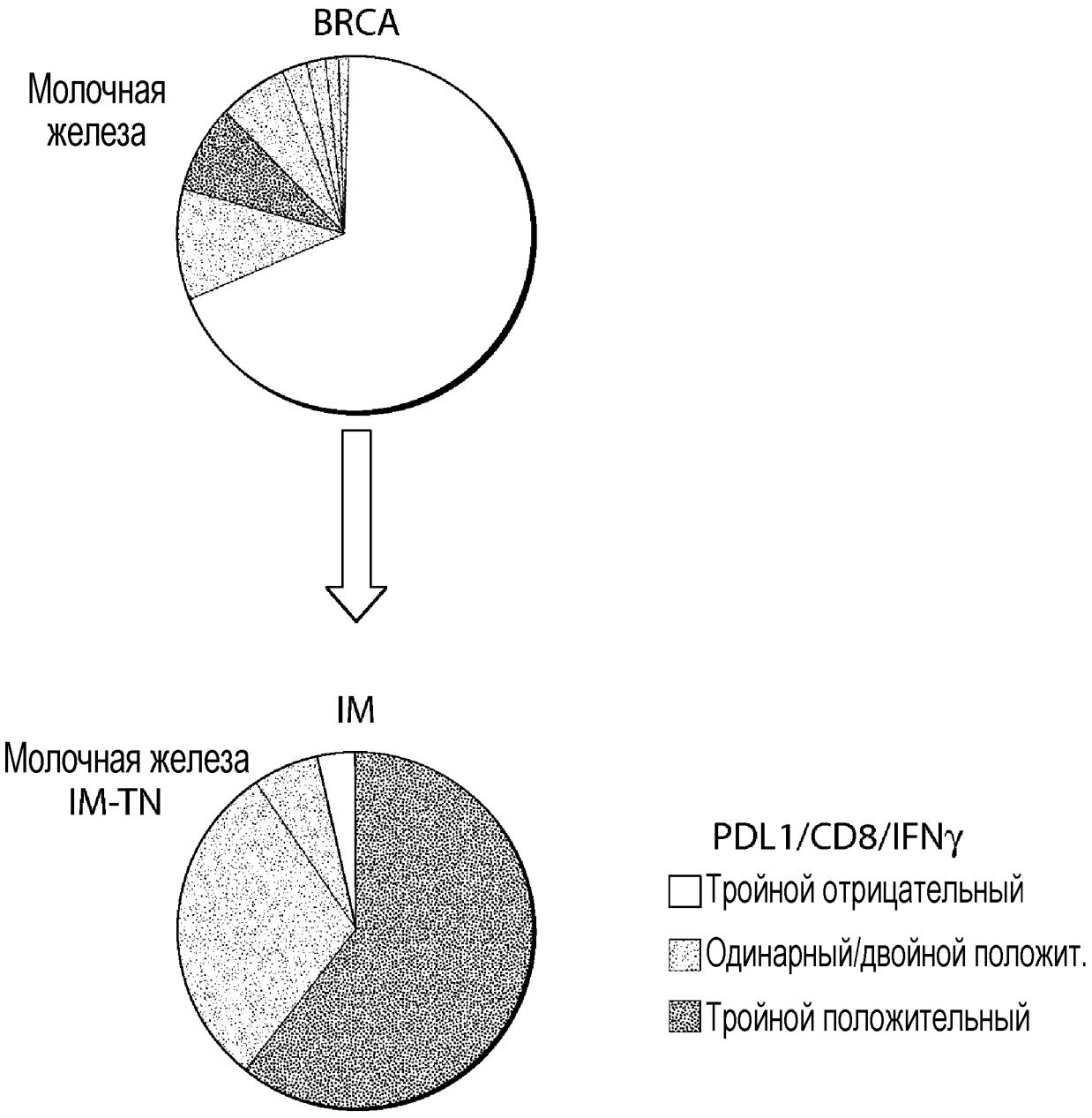
ФИГ.10В


LUSC
Легкое плоск.
(21 %)
LUAD
Легкое, поздняя стадия
(25 %)
HNSC
H/N
(25 %)
CESC
Шейка матки плоск.
(27 %)
STAD
Желудок
(16 %)
THCA
Щитовидная железа
(10 %)
SKCM
Меланома
(21 %)
NPC
(84.1 %)
PDL1/CD8/IFNγ
Тройной отрицательный
Одинарный/двойной положительный
Тройной положительный

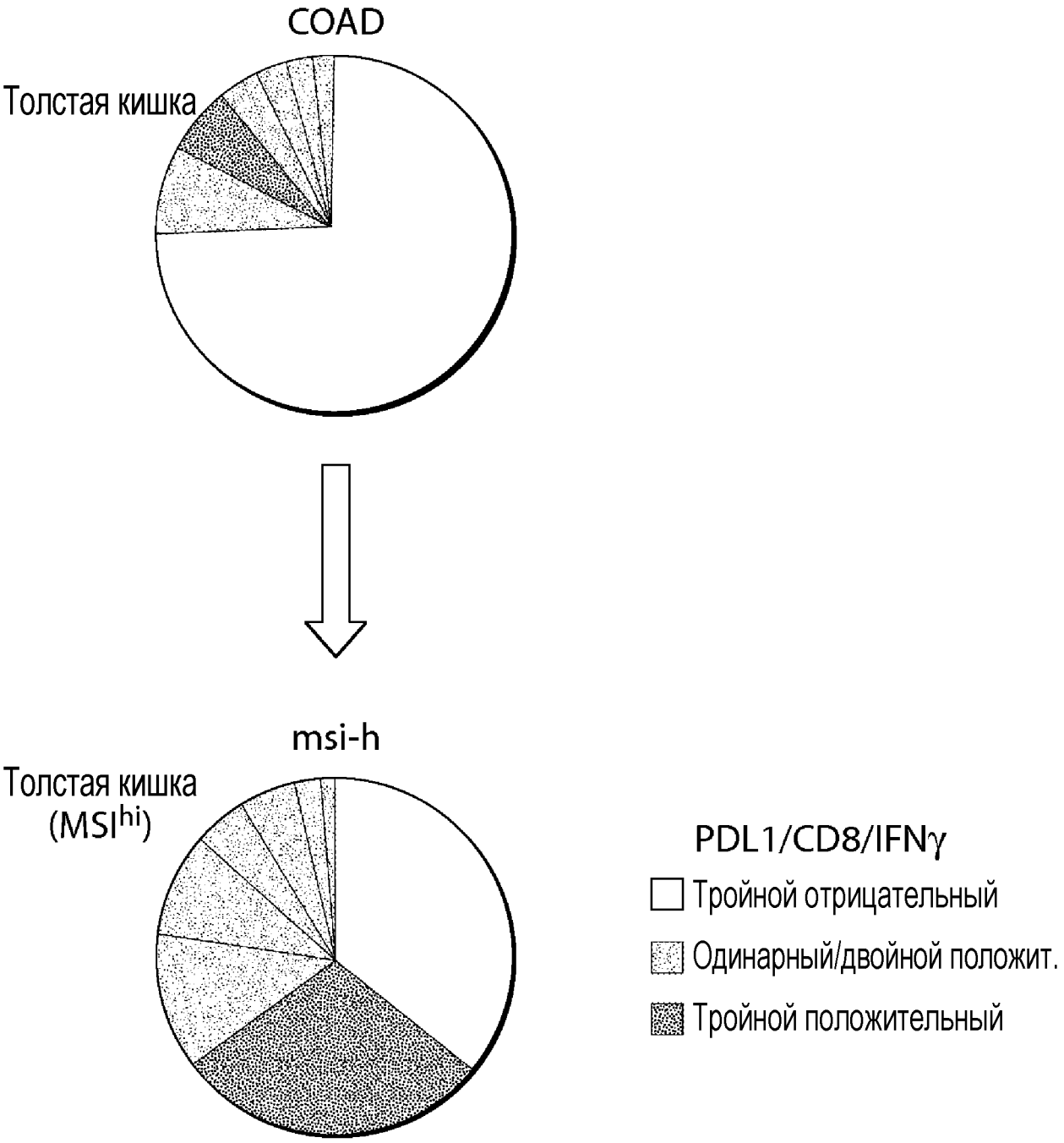
ФИГ.11


ER+
CD8/IFNg/PDL1 %
BRCA
ER+ молочная железа
PAAD
Поджелудочная железа
PDL1/CD8/IFNγ
Тройной отрицательный
Одинарный/двойной положительный
Тройной положительный

ФИГ.12


BRCA
Молочная железа
IM
Молочная железа IM-TN
PDL1/CD8/IFNγ
Тройной отрицательный
Одинарный/двойной положит.
Тройной положительный

ФИГ.13


COAD
Толстая кишка
msi-h
Толстая кишка
(MSI^hi)
PDL1/CD8/IFNγ
Тройной отрицательный
Одинарный/двойной положит.
Тройной положительный

ФИГ.14

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
C2160-7001WO(PAT05		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2015/020474	13 March 2015 (13-03-2015)	14 March 2014 (14-03-2014)
Applicant		
NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 5A
      [X] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/020474

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/020474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/008218 A1 (INFM [IT]; GIARDINI MARIO ETTORE [IT]; CORTI MARIO VITTORIO [IT]; BOTC) 22 January 2004 (2004-01-22) page 2, line 18 - page 3, line 14 page 16, lines 29, 30 page 19, lines 25, 26 claim 15 -----	1-66,69, 70, 72-74, 76,80, 81, 84-86, 89,90, 92-94, 96,100, 101, 104-153

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 June 2015	15/06/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sitch, David

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/020474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004008218 A1	22-01-2004	AT 508384 T	15-05-2011
		AU 2003250905 A1	02-02-2004
		EP 1520199 A1	06-04-2005
		ES 2365848 T3	11-10-2011
		IT TO20020602 A1	12-01-2004
		JP 2005532596 A	27-10-2005
		PT 1520199 E	23-05-2011
		US 2004252370 A1	16-12-2004
		WO 2004008218 A1	22-01-2004