(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293411 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.16

(22) Дата подачи заявки
2021.06.21

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

(54) СВЯЗЫВАЮЩИЕ LAIR-1 АГЕНТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

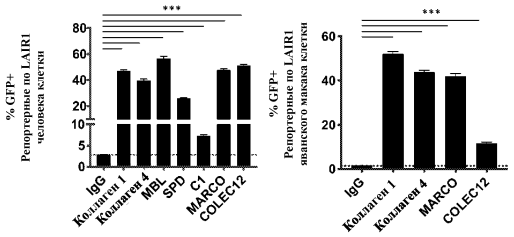
(31) **63/042,299; 63/122,877**
(32) **2020.06.22; 2020.12.08**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/038251**
(87) **WO 2021/262597 2021.12.30**

(71) Заявитель:
НДЖМ БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кроули Сюзанн Кристин, Фань Бинь, Ли Бетти Чань, Ривера Ли Бенджамин, Сиссонс Джеймс Роберт, Ситрин Джонатан, Ван Янь, Чжао Сюань (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает связывающие агенты, такие как антитела, которые специфически связывают LAIR-1, включая LAIR-1 человека, а также композиции, содержащие такие связывающие агенты, и способы их применения. В изобретении также предложены родственные полинуклеотиды и векторы, кодирующие связывающие агенты, и клетки, содержащие указанные связывающие агенты.



202293411 A1

202293411 A1

СВЯЗЫВАЮЩИЕ LAIR-1 АГЕНТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество по приоритету предварительных заявок на патент США №№ 63/042299, поданной 22 июня 2020 г., и 63/122877, поданной 08 декабря 2020 г., содержание которых включено посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронном виде в формате ASCII и включенный в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 8 июня 2021 года, называется 47702-0095WO1_SL.txt и имеет размер 190218 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение в целом относится к агентам, которые связывают связанный с лейкоцитами иммуноглобулин-подобный рецептор 1 (LAIR-1), в частности к антителам, которые связывают LAIR-1 человека, а также к композициям, содержащим агенты, связывающие LAIR-1. Также описаны способы получения агентов и способы применения агентов и композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Основой иммунотерапии является манипулирование и/или модулирование иммунной системы, включая как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы. Общая цель иммунотерапии заключается в лечении заболеваний путем контроля иммунного ответа на «чужеродный агент», например, на патоген или опухолевые клетки. Однако в некоторых случаях иммунотерапия используется для лечения аутоиммунных заболеваний, которые могут возникать в результате аномального иммунного ответа против белков, молекул и/или тканей, как правило, присутствующих в организме. Иммунотерапия может включать способы индукции или усиления специфических иммунных ответов (например, усиления противоопухолевых ответов) или ингибирования или ослабления специфических иммунных ответов.

[0005] Иммунная система представляет собой очень сложную систему, состоящую из большого количества типов клеток, включая, помимо прочего, Т-клетки, В-клетки, естественные клетки-киллеры (NK), антигенпрезентирующие клетки (APC), дендритные клетки, моноциты и макрофаги. Эти клетки обладают сложными и тонкими системами для

контроля их взаимодействий и ответов. Клетки используют как активирующие, так и ингибирующие механизмы и петли обратной связи, чтобы держать ответы под контролем и не допускать негативных последствий неконтролируемого иммунного ответа (например, аутоиммунных заболеваний или цитокинового шторма).

[0006] Некоторые ингибирующие механизмы иммунной системы основаны на сигнальных белках, содержащих ITIM (иммунорецепторные ингибирующие мотивы на основе тирозина). Эти белки, как правило, представляют собой рецепторы клеточной поверхности, содержащие ITIM в своих цитоплазматических хвостах. Большинство клеток иммунной системы экспрессируют по меньшей мере один, а часто и более ингибирующих рецепторов. Ингибирующие рецепторы (i) используют специфические внутриклеточные эффекторные пути, которые влияют на различные сигналы активации, (ii) распознают различные лиганды в разных местах клеток и тканей и (iii) по-разному экспрессируются между типами клеток, а также во время дифференцировки и активации клеток. Благодаря этому эти рецепторы играют важную роль в огромном количестве иммунных реакций во всем организме. Многие из рецепторов являются членами суперсемейства Ig и включают членов подсемейства B лейкоцитарных иммуноглобулин-подобных рецепторов (например, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4 и LILRB5), и связанный с лейкоцитами иммуноглобулин-подобный рецептор 1 (LAIR-1; также известный как CD305) и LAIR-2. (См., например, Meyaard *et al.*, 1997, *Immunity*, 7:283-290; Meyaard, 2008, *J. Leukocyte Biol.*, 83:799-803)

[0007] Концепция иммунного надзора против злокачественного новообразования основана на теории о том, что иммунная система может распознавать опухолевые клетки, вызывать иммунный ответ и подавлять развитие и/или рост опухоли. Однако ясно, что многие раковые клетки развили механизмы и/или используют нормальные ингибирующие механизмы, чтобы уклоняться от иммунной системы, что может способствовать беспрепятственному росту опухолевых клеток. Иммунотерапия злокачественного новообразования/опухоли (иммуноонкология) направлена на разработку принципиально новых агентов, которые могут активировать и/или укреплять иммунную систему для достижения более эффективной атаки против раковых/опухолевых клеток, что приводит к усиленному уничтожению раковых/опухолевых клеток и/или ингибированию роста злокачественного новообразования/опухоли. Все еще необходимы все новые и новые агенты для усиления иммунного ответа на неконтролируемую пролиферацию клеток, то есть рост опухоли или злокачественное новообразование.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящем изобретении предложены агенты, которые связывают связанный с лейкоцитами иммуноглобулин-подобный рецептор (LAIR-1). Агенты включают, но не ограничиваются ими, полипептиды, такие как антитела, которые специфически связывают LAIR-1. Агенты могут упоминаться в данном документе как «связывающие LAIR-1 агенты». В изобретении предложены способы получения связывающего LAIR-1 агента. В изобретении предложены способы применения связывающего LAIR-1 агента. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент ингибирует активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент усиливает иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент реверсирует супрессию иммунной клетки. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используется связывающий LAIR-1 агент. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент используется в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом.

[0009] В изобретении также предложены композиции, содержащие связывающие LAIR-1 агенты, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие связывающие LAIR-1 агенты, описанные в данном документе. Предложены полинуклеотиды и/или векторы, кодирующие связывающие LAIR-1 агенты. Также предложены клетки, содержащие полинуклеотиды и/или векторы, описанные в данном документе. Предложены клетки, содержащие или продуцирующие связывающие LAIR-1 агенты, описанные в данном документе. Также предложены способы получения связывающих LAIR-1 агентов, описанных в данном документе.

[0010] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает агенты, которые связывают LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления агент связывает LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления агент связывает LAIR-1 яванского макака («cyno»). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3 и/или SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 и/или SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое связывает LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое связывает LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое

связывает LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое связывает LAIR-1 человека, но не связывает LAIR-1 мыши.

[0011] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с внеклеточным доменом LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 29-117 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает конформационный эпитоп во внеклеточном домене LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает конформационный эпитоп в пределах Ig-подобного домена типа C2 LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 29-117 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает конформационный эпитоп во внеклеточном домене LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает конформационный эпитоп в пределах Ig-подобного домена типа C2 LAIR-1 яванского макака.

[0012] В одном аспекте в настоящем изобретении предложен агент, связывающий LAIR-1, который специфически связывается с внеклеточным доменом LAIR-1, при этом: (i) связывающий агент связывается с LAIR-1 человека и с LAIR-1 яванского макака, (ii) связывающий агент связывается с LAIR-1 человека с константой диссоциации (K_D) менее 1 x 10^{-9} M, и/или (iii) связывающий агент связывается с LAIR-1 яванского макака с K_D менее 1×10^{-8} M; и при этом связывающий агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых случаях связывающим агентом является антитело (например, иммуноглобулин). В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых случаях связывающий агент связывается с LAIR-1 человека с константой диссоциации менее 1×10^{-9} M (например менее 9 x 10^{-10} M, менее 8 x 10^{-10} M, менее 7 x 10^{-10} M, менее 6 x 10^{-10} M, менее 5 x 10^{-10} M, менее 4 x 10^{-10} M, менее 3 x 10^{-10} M, менее 2 x 10^{-10} M, менее 1 x 10^{-10} M, менее 1 x 10^{-11} M, от 1 x 10^{-11} M до 1 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-10} M до 1 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-10} M до 9 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 8 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 7 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 6 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 5 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 4 x 10^{-10} M, или от 1 x 10^{-10} M до 3 x 10^{-10} M). В некоторых случаях связывающий агент связывается с LAIR-1 яванского макака с K_D менее 1 x 10^{-8} M (например, менее 9 x 10^{-9} M, менее 8 x 10^{-9} M, менее 7 x 10^{-9} M, менее 6 x 10^{-9} M, менее 5 x

10^{-9} M, менее 4 x 10^{-9} M, менее 3 x 10^{-9} M, менее 2 x 10^{-9} M, менее 1 x 10^{-9} M, менее 1 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 1 x 10^{-8} M, от 1 x 10^{-9} M до 1 x 10^{-8} M, от 1 x 10^{-9} M до 9 x 10^{-8} M, от 1 x 10^{-9} M до 8 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-9} M до 7 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-9} M до 6 x 10^{-9} M, или от 1 x 10^{-9} M до 5 x 10^{-9} M). В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых случаях связывающий агент связывается с LAIR-1 человека с константой диссоциации менее 1 x 10^{-9} M (например, менее 9 x 10^{-10} M, менее 8 x 10^{-10} M, менее 7 x 10^{-10} M, менее 6 x 10^{-10} M, менее 5 x 10^{-10} M, менее 4 x 10^{-10} M, менее 3 x 10^{-10} M, менее 2 x 10^{-10} M, менее 1 x 10^{-10} M, менее 1 x 10^{-11} M, от 1 x 10^{-11} M до 1 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-10} M до 1 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-10} M до 9 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 8 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 7 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 6 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 5 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 4 x 10^{-10} M, или от 1 x 10^{-10} M до 3 x 10^{-10} M) и связывается с LAIR-1 яванского макака с K_D менее 1 x 10^{-8} M (например, менее 9 x 10^{-9} M, менее 8 x 10^{-9} M, менее 7 x 10^{-9} M, менее 6 x 10^{-9} M, менее 5 x 10^{-9} M, менее 4 x 10^{-9} M, менее 3 x 10^{-9} M, менее 2 x 10^{-9} M, менее 1 x 10^{-9} M, менее 1 x 10^{-10} M, от 1 x 10^{-10} M до 1 x 10^{-8} M, от 1 x 10^{-9} M до 1 x 10^{-8} M, от 1 x 10^{-9} M до 9 x 10^{-8} M, от 1 x 10^{-9} M до 8 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-9} M до 7 x 10^{-9} M, от 1 x 10^{-9} M до 6 x 10^{-9} M, или от 1 x 10^{-9} M до 5 x 10^{-9} M). В некоторых случаях KD определяют с помощью Biacore. В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антитело, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека. В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антитело, содержащее константную область легкой каппа-цепи человека. В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антитело, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека и константную область легкой цепи каппа-цепи человека. В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антитело, содержащее константную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:145. В некоторых случаях связывающий агент представляет собой антитело, содержащее константную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:147.

[0013] В одном аспекте в настоящем изобретении предложены агенты, которые имеют по меньшей мере одно или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) следующих свойств: (i) связывает LAIR-1 человека; (ii) связывает LAIR-1 яванского макака; (iii) не связывает LAIR-1 мыши; (iv) не связывает LAIR-2 человека; (v) представляет собой антагонист LAIR-1; (vi) ингибирует активность LAIR-1; (vii) ингибирует сигналинг LAIR-1 в клетках, которые экспрессируют LAIR-1; (viii) ингибирует связывание LAIR-1 с коллагеном; (ix) ингибирует связывание LAIR-1 с MARCO (макрофагальный рецептор с коллагеновой структурой); (x) ингибирует связывание LAIR-1 с COLEC12 (коллектин 12); (xi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию миелоидных клеток; (xii) ингибирует

индуцируемую LAIR-1 супрессию активности миелоидных клеток; (xiii) восстанавливает активацию FcR в миелоидных клетках; (xiv) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов в миелоидных клетках; (xv) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию естественных клеток-киллеров (NK); (xvi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности NK; (xvii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности Т-клеток; и/или (xviii) ингибирует активность миелоидных супрессорных клеток (MDSC).

[0014] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены агенты, которые специфически связывают LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи (CDR1 VH), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи (CDR2 VH) и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи (CDR3 VH) из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:115; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи (CDR1 VL), CDR2 вариабельной области легкой цепи (CDR2 VL) и CDR3 вариабельной области легкой цепи (CDR3 VL) из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и VL CDR3, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR2 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

[0015] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи

с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

[0016] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 47A1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 47A1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 47A1 или вариант гуманизированной версии 47A1.

[0017] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:117; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и VL CDR3, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и VL CDR3, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:40. В некоторых случаях связывающий LAIR-1 агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0018] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:119; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной

последовательности SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42) и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:41, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:40. В некоторых случаях связывающий LAIR-1 агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0019] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118.

[0020] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей

мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120.

[0021] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:134, и/или легкую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:134, и/или легкую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, включающую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:134, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

[0022] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 47H1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 47H1 (например, Hz47H1, например, Hz47H1.v4). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 47H1 или вариант гуманизированной версии 47H1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz47H1.v4.

[0023] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:121; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50) и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:52, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:53, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:46, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:54, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, и/или (b) вариабельную область

легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:59, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61. В некоторых случаях связывающий LAIR-1 агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0024] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи

с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122.

[0025] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 57D12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 57D12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 57D12 или вариант гуманизированной версии 57D12.

[0026] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:123; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66), и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62, CDR2 VH, включающую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:70, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77. В некоторых случаях связывающий LAIR-1 агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0027] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124.

[0028] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 61H4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 61H4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 61H4 или вариант гуманизированного антитела 61H4.

[0029] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:125 или SEQ ID NO: 127; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:126 или SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 127; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:82, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, и/или (b) вариабельную область

легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:83, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:78, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:84, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:85, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:86, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:87. В некоторых случаях связывающий LAIR-1 агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0030] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область

тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126.

[0031] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128.

[0032] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по

меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:138, и/или легкую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98 % или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:138, и/или легкую цепь с аминокислотной последовательностью, имеющей по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%) идентичности с SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и/или легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140.

[0033] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 62G10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 62G10 (например, Hz62G10, например, Hz62G10.v1). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 62G10 или вариант гуманизированного антитела 62G10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz62G10.v1.

[0034] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:129; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий

LAIR-1 агент содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:88, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98. В некоторых случаях связывающий LAIR-1 агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0035] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130.

[0036] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 108D10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 108D10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 108D10 или вариант гуманизированного антитела 108D10.

[0037] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены агенты, которые специфически связывают LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:131;

и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO: 102), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104). В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104.

В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114. В некоторых случаях агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0038] В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1 мыши, содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132.

[0039] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 43H2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 43H2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 43H2 или гуманизированное антитело 43H2.

[0040] В другом аспекте изобретения в данном документе предложен связывающий агент, который конкурирует за связывание с LAIR-1 с любым из связывающих LAIR-1 агентов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен агент, который конкурирует за связывание с LAIR-1 с эталонным антителом, при этом эталонное антитело содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:119; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:120.

[0041] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в данном документе, связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полное или интактное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело или полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой фрагмент антитела, содержащий по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела представляет собой Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, одноцепочечное антитело, антитело с двойным вариабельным доменом, антитело с одной вариабельной областью, линейное антитело, диатело, наноантитело или антитело с V-областью. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых

вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG1, антитело IgG2, антитело IgG3 или антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь каппа. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь лямбда.

[0042] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в данном документе, связывающий LAIR-1 агент присоединен (прямо или косвенно) к удлиняющему период полужизни фрагменту.

[0043] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в данном документе, связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, представляет собой антагонист LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент ингибирует активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антагонистическое антитело. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию NK-клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию Т-клеток (например, CTL). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое ингибирует MDSC. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое ингибирует регуляторные Т-клетки (Treg).

[0044] В другом аспекте в изобретении предложены композиции, содержащие связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит моноклональное антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело к LAIR-1, выбранное из группы, состоящей из: 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, Hz62G10.v1, 108D10, и 43H2.

[0045] В еще одном аспекте в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, и

фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит моноклональное антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к LAIR-1, выбранное из группы, состоящей из: 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, Hz62G10.v1, 108D10, и 43H2, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к LAIR-1 Hz47H1.v4 и фармацевтически приемлемый носитель.

[0046] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также в других аспектах и/или вариантах осуществления, описанных в других местах данного документа, связывающий LAIR-1 агент выделен. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент является по существу чистым.

[0047] В еще одном аспекте в изобретении предложены полинуклеотиды, содержащие полинуклеотид, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В еще одном аспекте в изобретении предложен один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов кодируют антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделяют один или более полинуклеотидов. В еще одном аспекте в изобретении предложены один или более векторов, содержащих один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка содержит один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка содержит один или более векторов, содержащих один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой моноклональную клеточную линию. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой гибридому.

[0048] В еще одном аспекте в изобретении представлены способы применения

связывающих LAIR-1 агентов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает применение композиции, содержащей связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает применение фармацевтической композиции, содержащей связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе.

[0049] В некоторых вариантах осуществления предложены способы нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с лигандом и/или партнером по связыванию. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе.

[0050] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой коллагеном активности LAIR-1 в клетке включает приведение клетки в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидной клетки или активности миелоидной клетки включает приведение миелоидной клетки в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка может включать, но не ограничиваться ими, моноцит, макрофаг, дендритную клетку и/или APC. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии естественных клеток-киллеров или активности

естественных клеток-киллеров включает приведение естественных клеток-киллеров в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клетки или активности Т-клетки включает приведение Т-клетки в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой цитотоксическую Т-клетку (CTL). В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности миелоидных супрессорных клеток (MDSC) включает приведение MDSC в контакт со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности регуляторной Т-клетки (Treg) включает приведение в контакт регуляторной Т-клетки со связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе.

[0051] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой коллагеном активности LAIR-1 у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидных клеток или активности миелоидных клеток у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка может включать, но не ограничиваться ими, моноцит, макрофаг, дендритную клетку и/или APC. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии естественных клеток-киллеров или активности естественных клеток-киллеров у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления

способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клеток или активности Т-клеток у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данного документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой цитотоксическую Т-клетку или CTL. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности MDSC у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе.

[0052] В некоторых вариантах осуществления способ лечения злокачественного новообразования у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой солидную опухоль (например, распространенную солидную опухоль). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)), колоректальный рак (CRC), рак предстательной железы, рак кожи, меланому, рак желудка, рак кишечника, рак яичников, рак шейки матки и эндоцервикальный рак, рак желчевыводящих путей, рак матки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC)) или рак яичка. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование нечувствителено к лечению ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1). В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование стало резистентным к лечению ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом к PD-1).

[0053] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования роста опухоли у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления способ увеличения или усиления иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ активации или усиления стойкого или долговременного иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования рецидива опухоли или повторного роста опухоли у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ индуцирования стойкого или долговременного иммунитета, который ингибирует рецидив опухоли или повторный рост опухоли у субъекта, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)), колоректальный рак (CRC), рак предстательной железы, рак кожи, меланому, рак желудка, рак кишечника, рак яичников, рак шейки матки и эндоцервикальный рак, рак желчевыводящих путей, рак матки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC)) или рак яичка. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль желудка. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль мочевого пузыря.

[0054] В некоторых вариантах осуществления способ активации миелоидных клеток в микроокружении опухоли у субъекта с опухолью включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой дендритные клетки. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой моноциты или макрофаги. В некоторых вариантах осуществления способ активации Т-клеток в микроокружении опухоли у субъекта с опухолью включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой цитотоксические Т-клетки (CTL).

[0055] В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном

документе, связывающий LAIR-1 агент или антитело, описанные в данном документе, вводят в виде части комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает по меньшей мере одно дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает по меньшей мере один иммунотерапевтический агент.

[0056] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в данном документе, субъект представляет собой человека.

[0057] В настоящем изобретении также предложены агенты, которые связывают макрофагальный рецептор с коллагеновой структурой (MARCO). Агенты включают, но не ограничиваются ими, полипептиды, такие как антитела, которые специфически связываются с MARCO. Агенты могут упоминаться в данном документе как «связывающие MARCO агенты». В описании предложены способы получения связывающего MARCO агента. В описании предложены способы применения связывающего MARCO агента.

[0058] В одном аспекте в настоящем изобретении предложены агенты, которые связывают MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывает MARCO человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывает SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:156 и/или SEQ ID NO:157. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой антитело, которое связывает MARCO человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается с внеклеточным доменом MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается в пределах аминокислот 65-520 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается в пределах SEQ ID NO:155. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается в пределах аминокислот 147-419 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается в пределах SEQ ID NO:156. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается в пределах аминокислот 424-519 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывается в пределах SEQ ID NO:157. В некоторых вариантах осуществления агент связывается с конформационным эпитопом во внеклеточном домене MARCO человека. В некоторых вариантах осуществления агент связывается с конформационным эпитопом внутри коллаген-подобного домена MARCO. В некоторых вариантах осуществления агент связывается с конформационным эпитопом в

богатом цистеином домене рецепторов-мусорщиков (SRCR) MARCO.

[0059] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложены агенты, которые специфически связываются с внеклеточным доменом MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:160; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182) и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:184, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:186, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:187, CDR2 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:189, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:190, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:191, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:192, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:193. В некоторых случаях связывающий MARCO агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0060] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161.

[0061] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет

собой антитело 6D8. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой вариант антитела 6D8.

[0062] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:162; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198) и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, CDR2 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208. В некоторых случаях связывающий MARCO агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0063] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163.

[0064] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет

собой антитело 10G4. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой вариант антитела 10G4.

[0065] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:164; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213) и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, CDR2 VH, включающую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:221, и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:222, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:223, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:224. В некоторых случаях связывающий MARCO агент содержит VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0066] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164, и/или вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164 и/или вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165.

[0067] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет

собой антитело 15A3. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой вариант антитела 15A3.

[0068] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов и вариантов осуществления, а также других аспектов и вариантов осуществления, описанных в данном документе, связывающий MARCO агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полное или интактное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело или полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой фрагмент антитела, содержащий по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления антитело или фрагмент антитела представляет собой Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, одноцепочечное антитело, антитело с двойным вариабельным доменом, антитело с одной вариабельной областью, линейное антитело, диатело, наноантитело или антитело с V-областью. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG1, антитело IgG2, антитело IgG3 или антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь каппа. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь лямбда.

[0069] В другом аспекте в изобретении предложены композиции, содержащие связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит моноклональное антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело к MARCO, выбранное из группы, состоящей из: 6D8, 10G4 и 15A3.

[0070] В некоторых вариантах осуществления каждого из вышеупомянутых аспектов, а также в других аспектах и/или вариантах осуществления, описанных в других местах данного документа, связывающий MARCO агент выделен. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент является по существу чистым.

[0071] В другом аспекте в описании предложены полинуклеотиды, содержащие

полинуклеотид, который кодирует связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В еще одном аспекте в изобретении предложен один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более полинуклеотидов кодируют антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделяют один или более полинуклеотидов. В еще одном аспекте в изобретении предложены один или несколько векторов, содержащих один или несколько полинуклеотидов, которые кодируют связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка содержит один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка содержит один или более векторов, содержащих один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой моноклональную клеточную линию. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой гибридому.

[0072] В другом аспекте в изобретении представлены способы применения связывающих MARCO агентов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает применение композиции, содержащей связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, используется в проточной цитометрии. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, используется в иммуногистохимических анализах.

[0073] В одном аспекте в данном изобретении предложено антитело, которое связывает LAIR-1 человека и ингибирует связывание LAIR-1 с одним или более лигандами LAIR (например, коллагеном 1, коллагеном 4, коллагенами опухолевых клеток, матриксом из полимеризованного коллагена, MARCO, COLEC12, MBL, SPD и комплексом C1). В некоторых случаях это антитело также имеет одно или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) из следующих свойств в любой комбинации или перестановке: (i) связывает LAIR-1 яванского макака; (ii) не связывает LAIR-1 мыши; (iii) не связывает LAIR-2

человека; (iv) представляет собой антагонист LAIR-1; (v) ингибирует активность LAIR-1; (vi) ингибирует сигналинг LAIR-1 в клетках, которые экспрессируют LAIR-1; (vii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию миелоидных клеток; (viii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности миелоидных клеток; (ix) восстанавливает активацию FcR в миелоидных клетках; (x) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов в миелоидных клетках; (xi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию NK-клеток; (xii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности NK; (xiii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности Т-клеток; и/или (xiv) ингибирует активность MDSC.

[0074] В еще одном аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело, описанное выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0075] В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей: (a) средства для ингибирования взаимодействия между LAIR1 и лигандом LAIR-1; и (b) фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых случаях лиганд LAIR-1 представляет собой коллаген, MBL, SPD, комплекс C1, MARCO или COLEC12. В некоторых случаях коллаген представляет собой коллаген 1, коллаген 4, коллаген опухолевых клеток или матрикс из полимеризованного коллагена. В некоторых случаях средством для ингибирования взаимодействия между LAIR1 и лигандом LAIR-1 является антитело к LAIR-1. В некоторых случаях антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из Hz47H1.v4, Hz62G10.v1, или 57D12.

[0076] В тех случаях, когда аспекты или варианты осуществления изобретения описаны в терминах группы Маркуша или другой группы альтернатив, настоящее изобретение охватывает не только всю группу, указанную в целом, но также каждого члена группы в отдельности и все возможные подгруппы основной группы, а также в основной группе отсутствует один или более членов группы. Настоящее изобретение также предусматривает явное исключение одного или более членов группы в заявленном изобретении.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0077] Фиг. 1. Характеристика лигандов LAIR-1. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1, 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 4, 2 мкг/мл рекомбинантного белка MARCO человека -his, 1 мкг/мл рекомбинантного человеческого белка COLEC12, 2 мкг/мл рекомбинантного белка MBL, 2 мкг/мл

рекомбинантного белка SP-D или 3 мкг/мл белка C1. В планшеты с покрытием добавляли клетки с репортерной конструкцией LAIR-1 человека-CD3ζ-NFAT-GFP или клетки с репортерной конструкцией LAIR яванского макака -1-CD3ζ-NFAT-GFP. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo. *** = $p < 0,001$

[0078] Фиг. 2. Связывание LAIR-1-Fc и LAIR-2-Fc с экспрессируемыми клеткой лигандами. Исходные клетки 721.221 (белая полоса) или клетки 721.221, экспрессирующие MARCO (черная полоса) или COL17A1 (серая полоса), смешивали с человеческими белками LAIR-1-Fc и LAIR-2-Fc в концентрации 10 мкг/мл, затем связывание определяли с помощью меченного PE вторичного антитела к Fc. Связывание белков LAIR-1-Fc и LAIR-2-Fc с клетками измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0079] Фиг. 3. Связывание антител к LAIR-1 с клетками, экспрессирующими LAIR-1. Клетки с репортерной конструкцией LAIR1 человека-CD3ζ-NFAT-GFP, клетки с репортерной конструкцией LAIR-1 яванского макака -CD3ζ-NFAT-GFP или клетки с репортерной конструкцией LAIR-1b человека-CD3ζ-NFAT-GFP инкубировали с антителами к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4 или контрольным антителом к KLH в диапазоне концентраций. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0080] Фиг. 4. Связывание антитела к LAIR-1 с первичными иммунными клетками человека. PBMC окрашивали смесью меченых антител для дифференцировки различных типов иммунных клеток. Меченые клетки инкубировали с антителом к LAIR-1 ch47H1. Процент LAIR-1-положительных клеток измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0081] Фиг. 5. Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 и контрольное антитело к KLH (ch47H1, Hz47H1.v4, ch57D12, ch62G10, Hz62G10.v1, антитело к KLH) в диапазоне концентраций. В планшеты добавляли 1 мкг/мл биотинилированного белка LAIR-1 -Fc или белка LAIR-1 яванского макака -Fc. Планшеты инкубировали со стрептавидином, конъюгированным с ПХ. Сигнал проявляли раствором хромогена TMB, а сигнал связывания измеряли при 650 нМ на планшетном ридере Spectramax.

[0082] Фиг. 6. Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1, 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 4 или 2 мкг/мл

рекомбинантного человеческого белка MARCO-his. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, ch62G10, ch47A1, ch108D10, ch57D12, и ch61H4 в диапазоне концентраций. В планшеты добавляли клетки с репортерной конструкцией LAIR1 человека -CD3ζ-NFAT-GFP. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0083] Фиг. 7. Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1, 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 4, 2 мкг/мл рекомбинантного белка MARCO человека -his, 1 мкг/мл человеческого COLEC12, 2 мкг/мл MBL, 2 мкг/мл SP-D или 3 мкг/мл комплекса C1. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch47A1, ch108D10 и антитело к KLH в диапазоне концентраций. В планшеты добавляли клетки с репортерной конструкцией LAIR1 человека -CD3ζ-NFAT-GFP. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0084] Фиг. 8. Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1, 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 4 или 2 мкг/мл рекомбинантного человеческого белка MARCO-his. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch62G10, Hz62G10.v1, ch57D12 и антитело к KLH в диапазоне концентраций. В планшеты добавляли клетки с репортерной конструкцией LAIR1 человека -CD3ζ-NFAT-GFP или клетки с репортерной конструкцией LAIR1 яванского макака -CD3ζ-NFAT-GFP. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0085] Фиг. 9. Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1. Клетки bEnd.3 инкубировали с клетками с репортерной конструкцией LAIR1-CD3ζ-NFAT-GFP человека или клетками с репортерной конструкцией LAIR1 яванского макака -CD3ζ-NFAT-GFP. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch62G10 и антитело к KLH в диапазоне концентраций. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0086] Фиг. 10. Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1. Планшеты были покрыты полимеризованным коллагеном высокой плотности. В планшеты добавляли клетки с репортерной конструкцией LAIR1 человека -CD3ζ-NFAT-GFP или клетки с репортерной конструкцией

LAIR1 яванского макака -CD3ζ-NFAT-GFP. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch62G10, Hz62G10.v1, ch57D12 и антитело к KLH в диапазоне концентраций. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0087] Фиг. 11. Влияние антител к LAIR-1 на функцию моноцитов. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл антитела к KLH отдельно или комбинацией антител к KLH и 5 мкг/мл MARCO человека. В планшеты добавляли клетки с репортерной конструкцией THP1-Dual NF-κB-SEAP или клетки с репортерной конструкцией THP1-LAIR-1-KO-Dual NF-κB-SEAP. В некоторые образцы в планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, ch62G10 и ch47A1 (5 мкг/мл). Активность репортерных клеток измеряли с использованием субстрата Quanti-Blue SEAP и измеряли оптическую плотность при 620 нм. * = $p < 0,05$

[0088] Фиг. 12. Влияние антител к LAIR-1 на функцию моноцитов. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл антитела к KLH отдельно или комбинацией антител к KLH и 1 мкг/мл коллагена. В планшеты добавляли клетки с репортерной конструкцией THP1-Dual NF-κB-SEAP. В некоторые образцы в планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4 или контрольное антитело к KLH в диапазоне концентраций. Активность репортерных клеток измеряли с использованием субстрата Quanti-Blue SEAP и измеряли оптическую плотность при 620 нм.

[0089] Фиг. 13. Влияние антител к LAIR-1 на активацию FcR дендритных клеток. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл антитела к KLH в присутствии или в отсутствие 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1. В планшеты добавляли моноцитарные дендритные клетки. В некоторые образцы в планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H, Hz47H1.v4 или контрольное антитело к KLH в диапазоне концентраций. Собирали супернатанты и измеряли продукцию TNF-α с помощью Luminex.

[0090] Фиг. 14. Влияние антител к LAIR-1 на активацию первичных миелоидных клеток человека. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1. В планшеты добавляли моноцитарные дендритные клетки или макрофаги. В планшеты добавляли антитело к LAIR-1 ch47H1 или контрольное антитело к KLH (10 мкг/мл). Собирали супернатанты и измеряли продукцию цитокинов/хемокинов с помощью Luminex. * = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$ *** = $p < 0,001$

[0091] Фиг. 15. Влияние антител к LAIR-1 на дендритные клетки. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1, 5 мкг/мл фибронектина или 5 мкг/мл ламинина. В планшеты добавляли моноцитарные дендритные клетки. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, ch62G10, ch108D10, ch47A1 или

антитело к KLH в диапазоне концентраций. Собирали супернатанты и измеряли продукцию MIPα/CCL3 с помощью Luminex.

[0092] Фиг. 16. Влияние антител к LAIR-1 на дендритные клетки. 96-луночные планшеты Maxisorp покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1. В планшеты добавляли моноцитарные дендритные клетки. В планшеты добавляли антитело к LAIR-1 hz47H1.v4 или антитело к KLH в диапазоне концентраций. Собирали супернатанты и измеряли уровни секретируемых MIPα/CCL3 и MIPβ/CCL4 с использованием Luminex.

[0093] Фиг. 17. Влияние антител к LAIR-1 на анализ СКЛ-реакции. 96-луночные планшеты покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1. В планшеты добавляли дендритные клетки и аллогенные Т-клетки. В некоторые образцы в планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, ch62G10, ch47A1 или контрольное антитело к KLH в диапазоне концентраций. Через 3-4 дня добавляли свежую среду, содержащую тритированный тимидин в концентрации 1 мкКи/мл. После инкубации в течение ночи клетки собирали на фильтры и подсчитывали включение 3^{H}-тимидина на микропланшетном ридере MicroBeta2.

[0094] Фиг. 18. Влияние антител к LAIR-1 на анализ СКЛ-реакции. 96-луночные планшеты покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1. В планшеты добавляли дендритные клетки и аллогенные Т-клетки. В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4 или контрольное антитело к KLH в диапазоне концентраций. Через 3-4 дня добавляли свежую среду, содержащую тритированный тимидин в концентрации 1 мкКи/мл. После инкубации в течение ночи клетки собирали на фильтры и подсчитывали включение 3^{H}-тимидина на микропланшетном ридере MicroBeta2.

[0095] Фиг. 19A-19B. Влияние антител к LAIR-1 на активацию Т-клеток. 96-луночные планшеты покрывали 10 мкг/мл коллагена из кожи теленка. Затем в планшеты добавляли антитело к CD3 в диапазоне концентраций. В планшеты добавляли Т-клетки с антителом к LAIR-1 ch47H1 или Hz47H1.v4 или контрольным антителом к KLH. Через 3-4 дня супернатанты собирали для анализа цитокинов. В планшеты добавляли свежую среду, содержащую тритированный тимидин в концентрации 1 мкКи/мл. После инкубации в течение ночи клетки собирали на фильтры и подсчитывали включение ^{3}H-тимидина на микропланшетном ридере MicroBeta2.

[0096] Фиг. 20. Влияние антитела к LAIR-1 мыши на взаимодействие между LAIR-1 мыши и лигандами LAIR-1. 384-луночные планшеты покрывали 2 мкг/мл мышиного коллагена типа 1. Антитело 43H2 или контрольное антитело инкубировали с мышиным белком LAIR-1-hFc и добавляли в планшеты. Добавляли меченное ПХ вторичное антитело к Fc человека. Добавляли раствор хромогена TMB и планшеты считывали при 650 нм на микропланшетном ридере Spectramax.

[0097] Фиг. 21. Влияние антитела к LAIR-1 мыши на взаимодействие между LAIR-1 мыши и лигандами LAIR-1. 96-луночные планшеты покрывали 2 мкг/мл мышиного коллагена типа 1, 10 мкг/мл мышиного коллагена типа 4 или 2 мкг/мл MARCO человека -his. Клетки с репортерной конструкцией LAIR мыши -1-PILRβ-GFP добавляли в планшеты с антителом 43H2 или контрольным антителом в диапазоне концентраций. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0098] Фиг. 22. Влияние антитела к LAIR-1 мыши на взаимодействие между LAIR-1 мыши и лигандами LAIR-1. Клетки bEnd.3 добавляли в планшеты. Клетки с репортерной конструкцией LAIR мыши -1-PILRβ-GFP добавляли в планшеты с антителом 43H2 или контрольным антителом в диапазоне концентраций. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[0099] Фиг. 23. Связывание антител к MARCO с клетками, экспрессирующими MARCO. Клетки 721.221 стабильно трансфицировали MARCO человека. Клетки 293T транзиентно трансфицировали CD163L, MSR1 или SCARA5. В планшеты добавляли исходные клетки 721.221, клетки 721.221-MARCO, исходные клетки 293T, клетки 293T-CD163L, клетки 293T-MSR1 и клетки 293T-SCARA5. В планшеты добавляли антитела к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3. В планшеты добавляли меченное Alexa647 вторичное антитело к IgG мыши. Положительное связывание измеряли с помощью проточной цитометрии и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo.

[00100] Фиг. 24. Синергический эффект антитела к LAIR-1 и антитела к PD1 на пролиферацию Т-клеток в анализе СКЛ-реакции. 96-луночные планшеты покрывали человеческим коллагеном 1 типа. В планшеты добавляли дендритные клетки и аллогенные Т-клетки. В планшеты добавляли Hz47H1.v4, пембролизумаб, Hz47H1.v4 в комбинации с пембролизумабом или контрольное антитело к KLH. Пролиферацию Т-клеток измеряли по включению 3^{H}-тимидина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00101] В настоящем изобретении предложены новые агенты, включая, но не ограничиваясь ими, полипептиды, такие как антитела, которые связывают связанный с лейкоцитами иммуноглобулин-подобный рецептор 1 (LAIR-1). Связывающие LAIR-1 агенты, включают, но не ограничиваются ими, полипептиды, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, каркасные белки и гетеродимерные молекулы.

Связывающие LAIR-1 агенты включают, но не ограничиваются ими, антагонисты активности LAIR-1, ингибиторы активности LAIR-1 и/или агенты, которые ингибируют супрессивную активностьt LAIR-1. Предложены родственные полипептиды, полинуклеотиды, векторы, композиции, содержащие агенты, клетки, содержащие родственные полинуклеотиды или векторы, и способы получения указанных агентов. Также предложены способы применения новых связывающих LAIR-1 агентов.

[00102] В настоящем изобретении также предложены новые агенты, включая, но не ограничиваясь ими, полипептиды, такие как антитела, которые связывают макрофагальный рецептор с коллагеновой структурой (MARCO). Связывающие MARCO агенты, включают, но не ограничиваются ими, полипептиды, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, каркасные белки и гетеродимерные молекулы. Предложены родственные полипептиды, полинуклеотиды, векторы, композиции, содержащие агенты, клетки, содержащие родственные полинуклеотиды или векторы, и способы получения указанных агентов. Также предложены способы применения новых связывающих MARCO агентов.

I. Определения

[00103] Если в данном документе не указано иное, технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут охватывать термины во множественном числе и наоборот. В случае, когда какое-либо из приведенных описаний термина противоречит любому документу, включенному в данный посредством ссылки, приоритет имеет описание термина, приведенное ниже.

[00104] Термин «связывающий агент», используемый в данном документе, относится к молекуле, которая связывает специфический антиген или мишень (например, LAIR-1). Связывающий агент может содержать белок, пептид, нуклеиновую кислоту, углевод, липид или низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах осуществления связывающий агент содержит полноразмерное антитело. В некоторых вариантах осуществления связывающий агент представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления связывающий агент содержит альтернативный белковый каркас или искусственный каркас (например, неиммуноглобулиновый каркас). В некоторых вариантах осуществления связывающий агент представляет собой слитый белок, содержащий антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления связывающий агент представляет собой биспецифическую или полиспецифическую молекулу, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт.

[00105] Термин «антитело» используется в данном документе в самом широком смысле и охватывает различные структуры антител, включая, но не ограничиваясь ими, молекулу иммуноглобулина, которая распознает и связывает мишень через по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт, поликлональные антитела, рекомбинантные антитела, моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, биспецифические антитела, полиспецифические антитела, диатела, триатела, тетратела, одноцепочечные антитела Fv (scFv) и фрагменты антител, если они проявляют желаемую антигенсвязывающую активность.

[00106] Термин «интактное антитело» или «полноразмерное антитело» относится к антителу, имеющему структуру, по существу аналогичную структуре нативного антитела. Это включает, например, антитело, содержащее две легкие цепи, каждая из которых содержит вариабельную область и константную область легкой цепи (CL), и две тяжелые цепи, каждая из которых содержит вариабельную область и по меньшей мере константные области тяжелой цепи CH1, CH2 и CH3. В зависимости от изотипа антитела интактное антитело может включать шарнирную область (или ее часть) между областями CH1 и CH2.

[00107] В контексте данного документа термин «фрагмент антитела» относится к молекуле, отличной от интактного антитела, которая содержит часть антитела и, как правило, антигенсвязывающий сайт. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются ими, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, молекулы одноцепочечных антител, scFv, $sc(Fv)_2$, связанные с дисульфидной связью scFv (dsscFv), диатела, триатела, тетратела, миниантитела, антитела с двойным вариабельным доменом (DVD), антитела с одним вариабельным доменом (например, антитела верблюдовых) и полиспецифические антитела, образованные из кодирующих антигенсвязывающие фрагменты антител.

[00108] Термин «моноклональное антитело», используемый в данном документе, относится к по существу гомогенной популяции антител, участвующих в высокоспецифичном распознавании и связывании одной антигенной детерминанты или эпитопа. Термин «моноклональное антитело» включает интактные и полноразмерные антитела, а также фрагменты антител (например, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv), одноцепочечные антитела, scFv, слитые белки, содержащие антигенсвязывающий фрагмент антитела, и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт. Кроме того, «моноклональное антитело» относится к таким антителам, полученным любым количеством способов, включая, помимо прочего, получение гибридомы, дисплей фаговой библиотеки, рекомбинантную экспрессию и трансгенных животных.

[00109] Термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором фрагмент тяжелой

и/или легкой цепи получен из первого источника или вида, в то время как часть тяжелой и/или легкой цепи получены из другого источника или вида.

[00110] Термин «гуманизированное антитело», используемый в данном документе, относится к антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи человека и вариабельную область легкой цепи, причем аминокислотные остатки нативной CDR заменены остатками из соответствующих CDR антитела отличного от человека животного (например, мышиного, крысы, кролика или примата, отличного от человека), при этом антитело отличного от человека животного имеет желаемую специфичность, аффинность и/или активность. В некоторых вариантах осуществления один или более аминокислотных остатков каркасной области из вариабельной области тяжелой или легкой цепи человека заменены соответствующими остатками антитела отличного от человека животного. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать аминокислотные остатки, которых нет в человеческом антителе или в нечеловеческом антителе. В некоторых вариантах осуществления эти модификации вносятся для дальнейшего улучшения и/или оптимизации характеристик антител. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина человека (например, CH1, CH2, CH3, Fc и/или шарнирную область).

[00111] Термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, относится к антителу, имеющему аминокислотную последовательность, которая соответствует антителу, продуцируемому человеком, и/или антителу, которое было получено с применением любого из способов, известных специалистам в области создания человеческих антител. Эти методы включают, помимо прочего, библиотеки фагового дисплея, библиотеки дрожжевого дисплея, трансгенных животных, продукцию рекомбинантного белка и технологию В-клеточной гибридомы.

[00112] Термины «эпитоп» и «антигенная детерминанта» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к той части антигена или мишени, которая может распознаваться и связываться конкретным антителом. Когда антиген или мишень представляет собой полипептид, эпитопы могут быть образованы как из смежных аминокислот, так и из несмежных аминокислот, сформированных укладкой третичной структуры белка. Эпитопы, образованные смежными аминокислотами (также называемые линейными эпитопами), как правило, сохраняются после денатурации белка, тогда как эпитопы, образованные за счет сворачивания в третичную структуру (также называемые конформационными эпитопами), как правило, не сохраняются после денатурации белка. Эпитоп, как правило, содержит по меньшей мере 3 и, чаще, по меньшей мере 5, 6, 7 или 8–10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Эпитопы можно

спрогнозировать с помощью любого из большого количества общедоступных биоинформационных программных инструментов. Рентгеновскую кристаллографию можно использовать для определения характеристик эпитопа на целевом белке путем анализа взаимодействий аминокислотных остатков в комплексе антиген/антитело.

[00113] Используемый в данном документе термин «специфически связывается» относится к агенту, который взаимодействует более часто, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией вышеперечисленного с конкретным антигеном, эпитопом, белком или целевой молекулой, чем с альтернативными субстанциями. Связывающий агент, который специфически связывает антиген, может быть идентифицирован, например, с помощью иммуноанализов, ELISA, поверхностного плазмонного резонанса (ППР) или других методов, известных специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления агент, который специфически связывается с антигеном (например, LAIR-1 человека), может связывать родственные антигены (например, LAIR-1 яванского макака). Как правило, связывающий агент, который специфически связывает антиген, будет связывать антиген-мишень с более высокой аффинностью, чем его аффинность к другому антигену. Другой антиген может быть родственным антигеном. В некоторых вариантах осуществления связывающий агент, который специфически связывает антиген, может связывать целевой антиген с аффинностью, которая в по меньшей мере 20 раз выше, по меньшей мере 30 раз выше, по меньшей мере 40 раз выше, по меньшей мере 50 раз выше, по меньшей мере 60 раз выше, по меньшей мере 70 раз выше, по меньшей мере 80 раз выше, по меньшей мере 90 раз выше или в по меньшей мере 100 раз выше, чем его аффинность к другому антигену. В некоторых вариантах осуществления связывающий агент, который специфически связывает конкретный антиген, связывает другой антиген с такой низкой аффинностью, что связывание невозможно обнаружить с помощью анализа, описанного в данном документе или известного в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления аффинность измеряют с использованием технологии ППР в системе Biacore, как описано в данном документе или как известно специалистам в данной области техники.

[00114] Термины «полипептид», и «пептид», и «белок» взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может быть разделен не аминокислотами. Кроме того, указанные термины включают аминокислотный полимер, который был модифицирован природным путем или путем вмешательства; например, путем образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любой другой

манипуляции или модификации. Также в определение включены, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислоты, включая, помимо прочего, неприродные аминокислоты, а также другие модификации, известные в данной области техники. Понятно, что, поскольку полипептиды по данному описанию могут быть основаны на антителах, термин «полипептид» охватывает полипептиды в виде одной цепи и полипептиды из двух или более связанных цепей.

[00115] Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» и «молекула нуклеиновой кислоты» применяются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к полимерам нуклеотидов любой длины и включают ДНК и РНК. Нуклеотиды могут представлять собой дезоксирибонуклеотиды, рибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды или основания, и/или их аналоги, или любой субстрат, который может быть включен в полимер ДНК- или РНК-полимеразы.

[00116] В контексте данного документа термины «идентичный» или «процент идентичности» двух или большего количества нуклеиновых кислот или полипептидов относятся к двум или больше последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми, при сравнении и выравнивании (внесении гэпов при необходимости) для максимального соответствия, не учитывая какие-либо консервативные аминокислотные замены в качестве части идентичности последовательностей. Процент идентичности можно определять, применяя программное обеспечение или алгоритм для сравнения последовательностей, или путем визуальной оценки. Различные алгоритмы и программное обеспечение, которые можно применять для получения выравниваний аминокислотных или нуклеотидных последовательностей, хорошо известны в данной области техники. К ним относятся, помимо прочего, BLAST, ALIGN, Megalign, BestFit, пакет GCG Wisconsin и их варианты. В некоторых вариантах осуществления две нуклеиновые кислоты или два полипептида по данному изобретению являются практически идентичными, что означает, что они имеют по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% и, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности нуклеотидных или аминокислотных остатков при сравнении и выравнивании для максимального соответствия, по определению с помощью алгоритма для сравнения последовательностей или путем визуальной оценки. В некоторых вариантах осуществления идентичность наблюдается в области последовательностей, длина которой составляет по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 20, по меньшей мере около 20-40, по меньшей мере около 40-60, по меньшей мере около 60-80

нуклеотидов или аминокислот или любое целое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления идентичность наблюдается в более длинной области, чем 60-80 нуклеотидов или аминокислот, например, по меньшей мере около 80-100 нуклеотидов или аминокислот, а в некоторых вариантах осуществления последовательности по существу идентичны по всей длине сравниваемых последовательностей, например, (i) кодирующей области нуклеотидной последовательности или (ii) аминокислотной последовательности.

[00117] Фраза «консервативная аминокислотная замена», используемая в данном документе, относится к замене, при которой один аминокислотный остаток заменяется другим аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, были, как правило, определены в данной области техники, включая основные боковые цепи (например, лизин, аргинин, гистидин), кислые боковые цепи (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Например, замена аланина на валин считается консервативной заменой. Способы идентификации консервативных замен нуклеотидов и аминокислот, которые не устраняют связывание, хорошо известны в данной области техники.

[00118] В контексте данного документа термин «вектор» означает конструкцию, которая способна доставлять и в большинстве случаев экспрессировать один или более представляющих интерес генов или последовательностей в клетке-хозяине. Примеры векторов включают, помимо прочего, вирусные векторы, векторы экспрессии «голой» ДНК или РНК, плазмидные, космидные или фаговые векторы, векторы экспрессии ДНК или РНК, связанные с катионными конденсирующими агентами, и векторы экспрессии ДНК или РНК, инкапсулированные в липосомы.

[00119] В контексте данного документа термин «выделенный» относится к полипептиду, растворимому белку, антителу, полинуклеотиду, вектору, клетке или композиции, которые находятся в форме, не встречающейся в природе. «Выделенное» антитело по существу не содержит материала клеточного источника, из которого оно получено. В некоторых вариантах осуществления выделенные полипептиды, растворимые белки, антитела, полинуклеотиды, векторы, клетки или композиции представляют собой те, которые были очищены до такой степени, что они больше не находятся в форме, в которой они встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления выделенные полипептид,

растворимый белок, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция являются по существу чистыми. Полипептид, растворимый белок, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция могут быть выделены из природного источника (например, ткани) или из такого источника, как сконструированная клеточная линия.

[00120] В контексте данного документа термин «по существу чистый» относится к материалу, который является по меньшей мере на 50% чистым (т. е. без примесей), по меньшей мере на 90% чистым, по меньшей мере на 95% чистым, по меньшей мере на 98% чистым или по меньшей мере на 99 % чистым.

[00121] Термин «субъект» относится к любому животному (например, млекопитающему), включая, но не ограничиваясь ими, людей, приматов, псовых, кошачьих, кроликов, грызунов и т.п.

[00122] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый», относится к субстанции, утвержденному или одобренному регуляторным органом или перечисленному в Фармакопее США, Европейской Фармакопее или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных, включая человека.

[00123] В контексте данного документа термины «фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или адъювант» или «приемлемый фармацевтический носитель» относятся к эксципиенту, носителю или адъюванту, которые можно вводить субъекту вместе с по меньшей мере одним терапевтическим агентом, и которые, как правило, безопасны, нетоксичны и не влияют на фармакологическую активность терапевтического агента. Как правило, специалисты в данной области техники и государственные учреждения считают, что фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или адъювант является неактивным ингредиентом любого состава или любой фармацевтической композиции.

[00124] В контексте данного документа термин «фармацевтический состав» или «фармацевтическая композиция» относится к препарату, который находится в такой форме, чтобы биологическая активность агента была достаточной. Фармацевтический состав или композиция, как правило, содержит дополнительные компоненты, такие как фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, адъювант, буферы и т. д.

[00125] В контексте данного документа термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству агента, достаточному для снижения и/или облегчения степени тяжести и/или продолжительности (i) заболевания, нарушения или состояния у субъекта, и/или (ii) симптома у субъекта. Термин также включает количество агента, необходимое для (i) уменьшения или снижения интенсивности развития или прогрессирования данного

заболевания, нарушения или состояния, (ii) уменьшения или снижения интенсивности рецидива, развития или манифистации данного заболевания, нарушения или состояния и/или (iii) улучшения или усиления профилактического или терапевтического эффекта(-ов) другого агента или терапии (например, агента, отличного от связывающих агентов, представленных в данном документе).

[00126] Термин «терапевтический эффект», используемый в данном документе, относится к эффекту и/или способности агента уменьшать и/или улучшать степень тяжести и/или продолжительность (i) заболевания, нарушения или состояния у субъекта, и/или (ii) симптома у субъекта. Этот термин также охватывает способность агента (i) уменьшать или снижать интенсивность развития или прогрессирования данного заболевания, нарушения или состояния, (ii) уменьшать или снижать интенсивность рецидив, развития или манифистации данного заболевания, нарушения, или состояния, и/или (iii) для улучшения или усиления профилактического или терапевтического эффекта(-ов) другого агента или терапии (например, агента, отличного от связывающих агентов, представленных в данном документе).

[00127] В контексте данного документа термины «лечат», или «лечение», или «процесс лечения», или «лечить», или «облегчение», или «облегчат», или «процесс облегчения», или «облегчать» относятся к терапевтическим мерам, направленным, на излечение, замедление, уменьшение симптомов и/или остановку прогрессирования патологического состояния или нарушения. Таким образом, те, кто нуждается в лечении, включают тех, кто уже страдает этим нарушением.

[00128] Термин «предотвращать» или «профилактика» или «предупреждение», используемый в данном документе, относится к частичному или полному ингибированию развития, рецидива, манифистации или распространения заболевания, нарушения или состояния или его симптома у субъекта.

[00129] В контексте данного документа термин «иммунный ответ» включает ответы как врожденной иммунной системы, так и адаптивной иммунной системы. Он включает клеточноопосредованный и/или гуморальный иммунные ответы. Он включает ответы как Т-клеток, так и В-клеток, а также ответы других клеток иммунной системы, таких как естественные клетки-киллеры (NK), моноциты, макрофаги, дендритные клетки и т. д.

[00130] В контексте данного документа употребление «около» или «приблизительно» в отношении величины или параметра включает (и описывает) варианты осуществления, которые непосредственно относятся к этим величине или параметру. Например, описание, в котором употребляется «около X», включает описание «X».

[00131] Как используется в настоящем описании и формуле изобретения, формы

единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[00132] Следует понимать, что в тех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе термином «содержащий», в противном случае аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий в основном из», также представлены. Следует понимать, что во всех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе фразой «состоящий преимущественно из», также предложены иные аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из».

[00133] Подразумевается, что термин «и/или», используемый в данном документе в таком выражении, как «А и/или В», включает как А, так и В; А или В; А (отдельно) и В (отдельно). Аналогичным образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих вариантов осуществления: А, В, и С; А, В, или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

II. Лиганды LAIR-1

[00134] Известно, что коллагены являются лигандами с высокой аффинностью к LAIR-1 (см., например, Lebbink *et al.*, 2006, *Journal of Exp. Med.*, 203:1419-1425). В настоящем изобретении предложен MARCO (макрофагальный рецептор с коллагеновой структурой) в качестве недавно идентифицированного лиганда для LAIR-1. Кроме того, есть предварительные данные о том, что COLEC12 также является недавно идентифицированным лигандом для LAIR-1.

[00135] Как описано в данном документе, MARCO был идентифицирован как лиганд для LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывает MARCO. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывает SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывает внеклеточный домен MARCO. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах аминокислот 65-520 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах SEQ ID NO:155. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах коллаген-подобного домена MARCO. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах аминокислот 147-419 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах SEQ ID NO:156. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах домена SRCR MARCO. В некоторых вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах аминокислот 424-519 SEQ ID NO:154. В некоторых

вариантах осуществления LAIR-1 связывается в пределах SEQ ID NO:157.

[00136] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует, нарушает или блокирует связывание LAIR-1 с коллагеном. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, блокирует взаимодействие LAIR-1 с коллагеном. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует связывание LAIR-1 с коллагеном. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, блокирует или ингибирует функциональное взаимодействие между LAIR-1 и коллагеном. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует, нарушает или блокирует связывание LAIR-1 с MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, блокирует взаимодействие LAIR-1 с MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует связывание LAIR-1 с MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, блокирует или ингибирует функциональное взаимодействие между LAIR-1 и MARCO. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует, нарушает или блокирует связывание LAIR-1 с COLEC12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, блокирует взаимодействие LAIR-1 с COLEC12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует связывание LAIR-1 с COLEC12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, блокирует или ингибирует функциональное взаимодействие между LAIR-1 и COLEC12.

[00137] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе связывающий LAIR-1 агент ингибирует индуцируемую коллагеном супрессивную активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном LAIR-1 супрессию миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном LAIR-1 супрессию активности миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном LAIR-1 супрессию APC. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в

данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном LAIR-1 супрессию активности APC. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном LAIR-1 супрессию дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую коллагеном LAIR-1 супрессию активности дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки, дендритные клетки или APC представляют собой ассоциированные с опухолью клетки. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки, дендритные клетки или APC находятся в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки, дендритные клетки или APC находятся внутри опухоли.

[00138] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO супрессивную активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO LAIR-1-супрессию миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO LAIR-1-супрессию активности миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO LAIR-1-супрессию APC. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO LAIR-1-супрессию активности APC. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO LAIR-1-супрессию дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, ингибирует индуцируемую MARCO супрессию LAIR-1-активности дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки, дендритные клетки или APC представляют собой ассоциированные с опухолью клетки. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки, дендритные клетки или APC находятся в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки, дендритные клетки или APC находятся внутри опухоли.

III. Связывающие LAIR-1 агенты

[00139] Аминокислотные (АК) последовательности LAIR-1 человека (UniProtKB № Q6GTX8), LAIR-1 яванского макака («cyno») (UniProtKB № A0A2K5TN26) и LAIR-1 мыши

(UniProtKB № Q8BG84) представлены в данном документе как SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:149, соответственно. В контексте данного документа «ссылка» на положение аминокислот в LAIR-1 относится к нумерации аминокислотных последовательностей, включая сигнальную последовательность.

[00140] LAIR-1 представляет собой однопроходный трансмембранный белок типа I с расчетной молекулярной массой приблизительно 32 кДа. Как охарактеризовано в UniProtKB, LAIR-1 человека представляет собой белок из 287 аминокислот (АК) - сигнальная последовательность представляет собой АК 1-21, внеклеточный домен представляет собой АК 22-165, трансмембранная область представляет собой 166-186 АК, а цитоплазматический домен представляет собой АК 187-287. В пределах внеклеточного домена Ig-подобный домен типа C2 представляет собой 29-117 АК, а «стеблевая область» представляет собой 118-165 АК. В пределах цитоплазматического домена ITIM расположены в положениях 249-254 и 279-284 АК. LAIR-1 экспрессируется почти на всех иммунных клетках, включая NK-клетки, Т-клетки, В-клетки, моноциты, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы и тучные клетки. LAIR-1 характеризуется внеклеточным доменом, содержащим один Ig-подобный домен типа C2, трансмембранный домен и цитоплазматический домен, содержащий 2 домена ITIM (см., например, Meyaard *et al.*, 1997, *Immunity,* 7:283-290; Meyaard *et al.*, 2008, *J. Leuk. Biol.*, 83:799-803). Известно, что LAIR-1 связывается с несколькими коллагенами трансмембранного и внеклеточного матрикса. Как описано в данном документе, MARCO и COLEC12 были идентифицированы как новые лиганды для LAIR-1.

[00141] LAIR-1 яванского макака имеет 88% идентичности с аминокислотной последовательностью LAIR-1 человека. Согласно данным UniProtKB, LAIR-1 яванского макака представляет собой белок из 287 аминокислот, и считается, что структурные характеристики LAIR-1 яванского макака аналогичны LAIR-1 человека. Так, для LAIR-1 яванского макака сигнальная последовательность спрогнозирована как АК 1-21, внеклеточный домен спрогнозирован как АК 22-165, трансмембранная область предсказана как АК 166-186, а цитоплазматический домен спрогнозирован как АК 187-287. Предполагается, что во внеклеточном домене Ig-подобный домен типа C2 представляет собой АК 29-117, а «стеблевая область» предположительно имеет АК 118-165. В пределах цитоплазматического домена ITIM расположены в положениях 249-254 и 279-284 АК.

[00142] LAIR-1 мыши имеет идентичность аминокислотной последовательности с LAIR-1 человека, равную 42%. Как описано в UniProtKB, LAIR-1 мыши представляет собой белок из 263 аминокислот и имеет структурные характеристики, сходные с LAIR-1 человека. Так, для LAIR-1 мыши сигнальная последовательность представляет собой АК 1-21,

внеклеточный домен представляет собой АК 22-144, трансмембранная область представляет собой АК 145-165, а цитоплазматический домен представляет собой АК 166-263. В пределах внеклеточного домена Ig-подобный домен типа C2 представляет собой 27-114 АК, а «стеблевая область» представляет собой 115-144 АК. В пределах цитоплазматического домена ITIM расположены в положениях 226-231 и 255-260 АК.

[00143] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 или фрагмент LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 содержит внеклеточный домен. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 содержит Ig-подобный домен типа C2 (D1). В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 содержит Ig-подобный домен типа C2 и стволовую область (D1-стебель). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен LAIR-1 человека содержит аминокислоты 22-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления D1 LAIR-1 человека содержит аминокислоты 29-117 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления D1-стебель LAIR-1 человека содержит аминокислоты 29-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен LAIR-1 яванского макака содержит аминокислоты 22-165 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления D1 LAIR-1 яванского макака содержит аминокислоты 29-117 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления D1-стебель LAIR-1 яванского макака содержит аминокислоты 29-165 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 яванского макака содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 яванского макака содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен LAIR-1 мыши содержит аминокислоты 22-144 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления D1 LAIR-1 мыши содержит аминокислоты 27-114 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления D1-стебель LAIR-1 мыши содержит аминокислоты 27-144 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 мыши содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:151. В некоторых вариантах осуществления фрагмент LAIR-1 мыши содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:152.

[00144] Понятно, что области и/или домены LAIR-1 (например, LAIR-1 человека, LAIR-1 яванского макака или LAIR-1 мыши) могут быть определены по-разному специалистами в данной области техники, поэтому N-концевые аминокислоты и C-концевые аминокислоты

любого домена или области LAIR-1 могут различаться на 1, 2, 3, 4, 5 или более аминокислотных остатков.

[00145] В настоящем изобретении предложены агенты, которые связывают LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает фрагмент LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в определенной области LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с внеклеточным доменом LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах домена D1 LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах D1-стеблевого домена LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает эпитоп на LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает конформационный эпитоп на LAIR-1.

[00146] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака, но не связывает LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 29-117 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 29-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 29-117 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 29-165 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент

связывается с SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:150. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 22-144 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 27-114 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается в пределах аминокислот 27-144 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:151. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с SEQ ID NO:152.

[00147] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:150. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:151. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:152.

[00148] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент

связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 70-80 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 61-80 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:150. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:151. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в пределах SEQ ID NO:152.

[00149] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой рекомбинантное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG2 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь каппа. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой цепи каппа. В некоторых

вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой каппа-цепи человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах реализации антитело содержит константную область лямбда легкой цепи человека.

[00150] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой фрагмент антитела, содержащий антигенсвязывающий сайт. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой связанный дисульфидной связью scFv. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой связанный дисульфидной связью $sc(Fv)_2$. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело Fab, Fab′, или $F(ab)_2$. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой диатело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой наноантитело.

[00151] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моновалентное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой двухвалентное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой четырехвалентное антитело.

[00152] В некоторых вариантах осуществления антитело выделяют. В некоторых вариантах осуществления антитело по существу чистым.

[00153] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой поликлональное антитело. Поликлональные антитела могут быть получены любым способом, известным специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления поликлональные антитела получают путем иммунизации животного (например, кролика, крысы, мыши, козы, осла) представляющим интерес антигеном (например, очищенным пептидным фрагментом, рекомбинантным белком или слитым белком) с использованием множественных подкожных или внутрибрюшинных инъекций. В некоторых вариантах осуществления антиген конъюгирован с носителем, таким как гемоцианин лимфы улитки (KLH), сывороточный альбумин, бычий тиреоглобулин или ингибитор трипсина сои. Антиген (с белком-носителем или без него) разводят в стерильном физиологическом растворе и обычно объединяют с адъювантом (например, полным или неполным адъювантом Фрейнда) для образования стабильной эмульсии. Через

некоторое время у иммунизированного животного выделяют поликлональные антитела (например, из крови или асцита). В некоторых вариантах осуществления поликлональные антитела очищают от сыворотки или асцита в соответствии со стандартными способами в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гель-электрофорез и/или диализ.

[00154] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой моноклональное антитело. Моноклональные антитела могут быть получены любым способом, известным специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела получают с использованием гибридомных методов, известных специалистам в данной области техники. Например, с использованием гибридомного метода мышь, крысу, кролика, хомяка или другое подходящее животное-хозяин иммунизируют, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления лимфоциты иммунизируют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующий антиген представляет собой человеческий белок или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующий антиген представляет собой мышиный белок или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующий антиген представляет собой белок яванского макака или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующий антиген представляет собой комбинацию двух или более (например, 2, 3, 4) родственных белков или их фрагментов.

[00155] После иммунизации лимфоциты выделяют и сливают с подходящей линией клеток миеломы с использованием, например, полиэтиленгликоля или путем электрослияния. Гибридомные клетки отбирают с использованием специализированных сред, известных в данной области техники, а неслитые лимфоциты и клетки миеломы не выживают в процессе селекции. Гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела, специфически направленные против выбранного антигена, могут быть идентифицированы различными методами, включая, помимо прочего, иммунопреципитацию, иммуноблоттинг и анализы связывания *in vitro* (например, проточную цитометрию, FACS, ИФА, ППР (например, Biacore) и радиоиммуноанализ). После идентификации клеток гибридомы, которые вырабатывают антитела с необходимой специфичностью, аффинностью и/или активностью, клоны можно субклонировать с помощью процедур предельного разведения. В некоторых вариантах осуществления для распределения клеток одноклеточной гибридомы по планшетам используются высокопроизводительные способы. В некоторых вариантах осуществления используются высокопроизводительные методы для прямого распределения отдельных клеток из исходного слияния в планшеты. Гибридомы можно размножать либо в культуре *in vitro* стандартными методами, либо *in vivo* в виде асцитных

опухолей у животных. Моноклональные антитела могут быть очищены из культуральной среды или асцитной жидкости в соответствии со стандартными методами в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гель-электрофорез и диализ.

[00156] В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела получают с использованием методов рекомбинантной ДНК, известных специалистам в данной области техники. Например, полинуклеотиды, кодирующие антитело, выделяют из зрелых В-клеток или гибридомных клеток, например, с помощью ОТ-ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров, которые специфически амплифицируют гены, кодирующие тяжелые и легкие цепи антитела, и их последовательность определяют с помощью стандартных методов. Выделенные полинуклеотиды, кодирующие тяжелую и легкую цепи, затем клонируют в подходящие векторы экспрессии, которые продуцируют моноклональные антитела при трансфекции в клетки-хозяева, такие как *E. coli*, обезьяньи клетки COS, клетки яичника китайского хомяка (CHO) или клетки миеломы, которые иначе не продуцируют белки иммуноглобулинов.

[00157] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные моноклональные антитела выделяют из библиотек фагового дисплея, экспрессирующих вариабельные домены или CDR желаемого вида. Скрининг фаговых библиотек может быть осуществлен различными методами, известными в данной области техники.

[00158] В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело модифицируют с использованием технологии рекомбинантной ДНК для получения альтернативных антител. В некоторых вариантах осуществления константные домены легкой цепи и тяжелой цепи мышиного моноклонального антитела заменяют константными областями человеческого антитела для получения химерного антитела. В некоторых вариантах осуществления константные области усекают или удаляют для получения желаемого фрагмента моноклонального антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт-направленный мутагенез или мутагенез высокой плотности вариабельной(-ых) области(-ей) используют для оптимизации специфичности и аффинности моноклонального антитела.

[00159] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированное антитело. В данной области техники известны различные способы получения гуманизированных антител. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит один или более аминокислотных остатков, введенных в него из источника, отличного от человеческого. В некоторых вариантах осуществления гуманизацию осуществляют путем замены одной или более нечеловеческих последовательностей CDR на соответствующие последовательности CDR человеческого

антитела. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела конструируют путем замены всех шести CDR нечеловеческого антитела (например, мышиного антитела) на соответствующие CDR человеческого антитела.

[00160] Выбор того, какую вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи человека использовать для получения гуманизированных антител, можно сделать на основе множества факторов и с помощью множества способов, известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления используется метод «наилучшего соответствия», когда последовательность вариабельной области нечеловеческого (например, грызунов) антитела подвергается скринингу по всей библиотеке известных человеческих последовательностей вариабельной области. Человеческую последовательность, которая наиболее похожа на нечеловеческую последовательность, выбирают в качестве человеческого каркаса вариабельной области для гуманизированного антитела. В некоторых вариантах осуществления в качестве каркаса вариабельной области выбран конкретный каркас вариабельной области, полученный из консенсусной последовательности всех человеческих антител конкретной подгруппы легких или тяжелых цепей. В некоторых вариантах осуществления последовательность каркаса вариабельной области получена из консенсусных последовательностей наиболее распространенных подклассов человека. В некоторых вариантах осуществления в качестве источника последовательностей каркаса вариабельной области используют гены зародышевой линии человека.

[00161] Другие методы гуманизации включают, но не ограничиваются этим, метод, называемый «супергуманизация», который описывается как прямой перенос CDR в каркас зародышевой линии человека, способ, называемый «оптимизация содержания участков последовательности человека» (HSC), который основан на показателе «человечности антител», способы, основанные на создании больших библиотек гуманизированных вариантов (включая библиотеки фаговых, рибосомных и дрожжевых дисплеев), и способы, основанные на перетасовке каркасных областей.

[00162] В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1, представляет собой человеческое антитело. Человеческие антитела могут быть получены с использованием различных методов, известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления антитела человека получают из иммортализованных В-лимфоцитов человека, иммунизированных *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления антитела человека получают из лимфоцитов, выделенных от иммунизированного индивида. В любом случае можно получить и выделить клетки, продуцирующие антитело, направленное против целевого антигена. В некоторых вариантах осуществления

человеческое антитело выбирают из фаговой библиотеки, где эта фаговая библиотека экспрессирует человеческие антитела. Альтернативно, технология фагового дисплея может быть использована для получения человеческих антител и фрагментов антител *in vitro* из репертуара генов вариабельной области иммуноглобулина от неиммунизированных доноров-людей. Методы создания и применения фаговых библиотек антител хорошо известны в данной области техники. Как только антитела идентифицированы, для получения человеческих антител с более высокой аффинностью можно использовать стратегии созревания аффинности, известные в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, перетасовку цепей и сайт-направленный мутагенез. В некоторых вариантах осуществления антитела человека продуцируют у трансгенных мышей, которые содержат локусы иммуноглобулина человека. После иммунизации эти мыши способны продуцировать полный репертуар человеческих антител в отсутствие продукции эндогенного иммуноглобулина.

[00163] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой фрагмент антитела. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются ими, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, молекулы одноцепочечных антител, scFv, связанные дисульфидной связью scFv (dsscFv), наноантитела, диатела, триатела, тетратела, минитела, антитела с двойным вариабельным доменом (DVD), и антитела с одним вариабельным доменом.

[00164] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело scFv. В некоторых вариантах осуществления scFv представляет собой связанный дисульфидной связью scFv (dsscFv). Антитела DsscFv содержат сконструированную дисульфидную связь между вариабельной областью легкой цепи и вариабельной областью тяжелой цепи scFv. В некоторых вариантах осуществления дисульфидная связь повышает стабильность молекулы scFv. В некоторых вариантах осуществления дисульфидная связь повышает термостабильность молекулы scFv.

[00165] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой Fv. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой Fab. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой $F(ab')_2$. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой F(ab').

[00166] Фрагменты антител могут быть получены различными способами, включая, но не ограничиваясь этим, протеолитическое расщепление интактного антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител получают с использованием рекомбинантных технологий, известных в данной области техники (например, *E.coli* или фаговая

экспрессия).

[00167] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой биспецифическое антитело. Биспецифические антитела способны распознавать и связывать по меньшей мере два разных антигена или эпитопа. Различные эпитопы могут находиться либо в одной молекуле (например, два эпитопа на LAIR-1), либо на разных молекулах (например, один эпитоп на LAIR-1 и один эпитоп на другой мишени). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет повышенную активность по сравнению с отдельным антителом или комбинацией более чем одного антитела. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет пониженную токсичность по сравнению с отдельным антителом или комбинацией более чем одного антитела. Специалистам в данной области техники известно, что любое терапевтический агент может иметь уникальную фармакокинетику (ФК) (например, время полужизни из кровотока). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет способность синхронизировать ФК двух активных связывающих агентов, при этом два отдельных связывающих агента имеют разные ФК профили. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет способность объединять действие двух агентов в общей области (например, ткани) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет способность объединять действия двух агентов на общей мишени (например, на определенном типе клеток). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет способность направлять действия двух агентов на более чем один биологический путь или функцию. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет способность нацеливаться на две разные клетки и сближать их.

[00168] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет пониженную токсичность и/или побочные эффекты. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет меньшую токсичность и/или побочные эффекты по сравнению со смесью двух отдельных антител или антител в виде отдельных агентов. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет повышенный терапевтический индекс. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело имеет повышенный терапевтический индекс по сравнению со смесью двух отдельных антител или антител в виде отдельных агентов.

[00169] Многие методы получения биспецифических антител известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит константные области тяжелой цепи с модификациями аминокислот, которые являются частью поверхности взаимодействия между двумя тяжелыми цепями.

Эти модификации сделаны для усиления образования гетеродимера и, как правило, уменьшения или устранения образования гомодимера. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело создается с использованием стратегии «выступы-во-впадины» (KIH). В некоторых вариантах реализации биспецифическое антитело содержит вариантные шарнирные области, неспособные образовывать дисульфидные связи между идентичными тяжелыми цепями (например, уменьшают образование гомодимеров). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит тяжелые цепи с изменениями в аминокислотах, которые приводят к изменению электростатических взаимодействий. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела содержат тяжелые цепи с изменениями в аминокислотах, которые приводят к изменению гидрофобных/гидрофильных взаимодействий.

[00170] Биспецифические антитела могут быть интактными антителами или фрагментами антител, содержащими антигенсвязывающими сайты.

[00171] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, которое связывается с LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака и не связывается с LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом LAIR-1 во внеклеточном домене LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом LAIR-1 во внеклеточном домене LAIR-1 яванского макака.

[00172] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 22-117 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 29-117 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в SEQ ID NO:4.

[00173] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 22-117 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 29-117 SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в SEQ ID NO:8.

[00174] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) в пределах аминокислот 22-144 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 22-114 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 27-114 SEQ ID NO:149. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в SEQ ID NO:151. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим аминокислоты в SEQ ID NO:152.

[00175] В некоторых вариантах осуществления эпитоп представляет собой конформационный эпитоп. В некоторых вариантах осуществления эпитоп представляет собой линейный эпитоп.

[00176] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 конкурирует со вторым агентом за связывание в пределах внеклеточного домена LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 конкурирует со вторым агентом за связывание в пределах внеклеточного домена LAIR-1 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 связывается с эпитопом, содержащим по меньшей мере одну аминокислоту в пределах аминокислот 22-165 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 конкурирует со вторым агентом за связывание в пределах аминокислот 22-117 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 конкурирует со вторым агентом за связывание в пределах аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 конкурирует со вторым агентом за связывание в пределах аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4.

[00177] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела к LAIR-1, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до тридцати аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до двадцати пяти аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до двадцати аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до пятнадцати аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до десяти аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до пяти аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к LAIR-1 содержит от одной до трех аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена(-ы) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена(-ы) отсутствует в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена(-ы) находится в каркасной области антитела. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная замена(-ы) представляет собой консервативную аминокислотную замену.

[00178] CDR антитела определяются специалистами в данной области техники с использованием различных способов/систем. Эти системы и/или определения были разработаны и усовершенствованы в течение ряда лет и включают Kabat, Chothia, IMGT, AbM и Contact. Определение Kabat основано на вариабельности последовательности и являются обычно используемыми. Определение Chothia основано на расположении областей структурной петли. Система IMGT основана на изменчивости последовательности и расположении в структуре вариабельного домена. Определение AbM является компромиссом между Kabat и Chothia. Определение Contact основано на анализе доступных кристаллических структур антител. Иллюстративная система представляет собой комбинацию Kabat и Chothia. Программное обеспечение (например, abYsis) доступно и известно специалистам в данной области техники для анализа последовательности антител и определения CDR.

[00179] Конкретные последовательности CDR, определенные в данном документе, обычно основаны на комбинации определений Kabat и Chothia (иллюстративное определение). Однако следует понимать, что ссылка на CDR или CDR вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR или CDR вариабельной области легкой цепи конкретного антитела будет

охватывать все определения CDR, известные специалистам в данной области техники.

[00180] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, 108D10 или 43H2 на основании определения Kabat. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, 108D10 или 43H2 на основании определения Chothia. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, 108D10 или 43H2 на основании определения AbM. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, 108D10 или 43H2 на основании определения IMGT. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, 108D10 или 43H2 на основании определения Contact. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, 108D10 или 43H2 на основании иллюстративного определения.

[00181] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1, которое содержит одну, две, три, четыре, пять и/или шесть CDR любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 1, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 2A, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 2A. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 2B, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 2B. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 3, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 3. В некоторых

вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 4, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 4. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 5, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 5. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 6, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 7, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 7.

[00182] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 1, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 2A, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 2A. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 2B, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 2B. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 3, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 4, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 4. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой

цепи из таблицы 5, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 5. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 6, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 6. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 7, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 7.

Таблица 1: Последовательности антитела 47A1

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9)	GFTFNTY (SEQ ID NO:15)	GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9)	TYAIH (SEQ ID NO:18)	NTYAIH (SEQ ID NO:19)
CDR2 VH	RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10)	RSKSTNYA (SEQ ID NO:16)	RIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:17)	RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10)	WVARIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:20)
CDR3 VH	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11)	VRENWYYYALD (SEQ ID NO:21)
CDR1 VL	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12)	HNYLTWY (SEQ ID NO:22)
CDR2 VL	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	NAKTLED (SEQ ID NO:13)	VLVYNAKTLE (SEQ ID NO:23)
CDR3 VL	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14)	QHFWSTPF (SEQ ID NO:24)
Вариабельная область тяжелой цепи 47A1 (SEQ ID NO:115) EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAIHWVRQAPGKGLEWVARIRSKSTNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSMVFLQMNNLKTEDTAMYYCVRENWYYYALDYWGQGTSVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 47A1 (SEQ ID NO:116) DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLTWYQQKQGKSPQVLVYNAKTLEDGVPSRFSGSESGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSTPFTFGSGTKLEIK					

Таблица 2A: Последовательности антитела 47H1

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
CDR2 VH	RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)	RTKNNNYA (SEQ ID NO:32)	RIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:33)	RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26)	WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:36)
CDR3 VH	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37)
CDR1 VL	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	GTWLGWY (SEQ ID NO:38)
CDR2 VL	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)
CDR3 VL	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPL (SEQ ID NO:40)
Вариабельная область тяжелой цепи 47H1 (SEQ ID NO:117) EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNYATFYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTDDTAMYYCVRDRAGFFAYWGQGTPVTVSA					
Вариабельная область легкой цепи 47H1 (SEQ ID NO:118) DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLGWYRQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVIYYCQQLYSTPLTFGSGTKLEIK					

Таблица 2B: Последовательности антитела Hz47H1.v4

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
CDR2 VH	RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)	RTKNYNYA (SEQ ID NO:43)	RIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:44)	RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41)	WVARIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:45)
CDR3 VH	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	DRAGFFAY (SEQ ID NO:27)	VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37)
CDR1 VL	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28)	GTWLGWY (SEQ ID NO:38)

CDR2 VL	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	AATSLAE (SEQ ID NO:42)	LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)
CDR3 VL	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30)	QQLYSTPL (SEQ ID NO:40)
Вариабельная область тяжелой цепи Hz47H1.v4 (SEQ ID NO:119) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNYNYAT FYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTTVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи Hz47H1.v4 (SEQ ID NO:120) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLTFGGGTKVEIK					

Таблица 3: Последовательности антитела 57D12

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
VHCDR1	GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)	GYSFTSF (SEQ ID NO:52)	GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46)	SFGIS (SEQ ID NO:55)	TSFGIS (SEQ ID NO:56)
VHCDR2	EIYPRSDNTFYN EKFKG (SEQ ID NO:47)	YPRSDN (SEQ ID NO:53)	EIYPRSDNTF (SEQ ID NO:54)	EIYPRSDNTFY NEKFKG (SEQ ID NO:47)	WIGEIYPRSDNTF (SEQ ID NO:57)
VHCDR3	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48)	ARHFGSSSFD (SEQ ID NO:58)
CDR1 VL	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SASSSVSSIYF H (SEQ ID NO:49)	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49)	SSIYFHWY (SEQ ID NO:59)
CDR2 VL	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	RASNLAS (SEQ ID NO:50)	PLIHRASNLA (SEQ ID NO:60)
CDR3 VL	QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)	QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)	QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)	QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51)	QQWSGYPL (SEQ ID NO:61)
Вариабельная область тяжелой цепи 57D12 (SEQ ID NO:121) QVQLQQSGAELARPGASVNLSCRASGYSFTSFGISWVKQRTGQGLEWIGEIYPRSDNTFY NEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARHFGSSSFDYWGQGTTLTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 57D12 (SEQ ID NO:122) ENVLTQSPPIMAASLGQKVTMTCSASSSVSSIYFHWYQQKSGTSPKPLIHRASNLASGVP ARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGGGTKLEIK					

Таблица 4: Последовательности антитела 61H4

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62)	GYTFTDYY (SEQ ID NO:68)	GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62)	DYYYMN (SEQ ID NO:71)	TDYYYMN (SEQ ID NO:72)
CDR2 VH	YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)	YPNNGA (SEQ ID NO:69)	YIYPNNGATS (SEQ ID NO:70)	YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63)	WIGYIYPNNGATS (SEQ ID NO:73)
CDR3 VH	DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64)	DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64)	DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64)	DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64)	ARDGYSSNYYTMD (SEQ ID NO:74)
CDR1 VL	QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)	QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)	QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)	QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65)	SINLNWF (SEQ ID NO:75)
CDR2 VL	GASNLED (SEQ ID NO:66)	GASNLED (SEQ ID NO:66)	GASNLED (SEQ ID NO:66)	GASNLED (SEQ ID NO:66)	LLIYGASNLE (SEQ ID NO:76)
CDR3 VL	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67)	LQHTYLPY (SEQ ID NO:77)
Вариабельная область тяжелой цепи 61H4 (SEQ ID NO:123) EVQLQQSGPEVLKPGASVKISCKASGYTFTDYYYMNWVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGATS YNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDGYSSNYYTMDYWGQGTSVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 61H4 (SEQ ID NO:124) DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGASNLEDGVPS RFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDMATYFCLQHTYLPYTFGGGTKLEIK					

Таблица 5: Последовательности антител 62G10 и Hz62G10.v1

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
CDR2 VH	RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)	RTKNNNFA (SEQ ID NO:82)	RIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:83)	RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78)	WVARIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:84)
CDR3 VH	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	GPYFDY (SEQ ID NO:79)	VRGPYFD (SEQ ID NO:85)
CDR1 VL	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80)	GTWLAWY (SEQ ID NO:86)

CDR2 VL	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	AATSLAD (SEQ ID NO:29)	LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39)
CDR3 VL	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81)	QQLYSTPY (SEQ ID NO:87)
Вариабельная область тяжелой цепи 62G10 (SEQ ID NO:125) EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCATSGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFAT YYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRGPYFDYWGQGTTLTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 62G10 (SEQ ID NO:126) DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPS RFSGSGSGTKFSFKISNLQAEDFVTYYCQQLYSTPYTFGGGTKLEIK					
Вариабельная область тяжелой цепи Hz62G10.v1 (SEQ ID NO:127) EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGQGTLVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи Hz62G10.v1 (SEQ ID NO:128) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIK					

Таблица 6: Последовательности антитела 108D10

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	GFTFNIN (SEQ ID NO:31)	GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25)	INAMN (SEQ ID NO:34)	NINAMN (SEQ ID NO:35)
CDR2 VH	RIRTKNNNYAT YYADSVKD (SEQ ID NO:88)	RTKNNNYA (SEQ ID NO:32)	RIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:93)	RIRTKNNNYA TYYADSVKD (SEQ ID NO:88)	WVARIRTKNN NYATY (SEQ ID NO:94)
CDR3 VH	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89)	VRDRYGGAMA (SEQ ID NO:95)
CDR1 VL	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90)	KASEDIYNRL A (SEQ ID NO:90)	YNRLAWY (SEQ ID NO:96)
CDR2 VL	SATSLET (SEQ ID NO:91)	SATSLET (SEQ ID NO:91)	SATSLET (SEQ ID NO:91)	SATSLET (SEQ ID NO:91)	LLISSATSLE (SEQ ID NO:97)
CDR3 VL	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92)	QQYWTIPY (SEQ ID NO:98)

Вариабельная область тяжелой цепи 108D10 (SEQ ID NO:129) EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSESMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRDRYGGAMAYWGQGTSVTVSS
Вариабельная область легкой цепи 108D10 (SEQ ID NO:130) DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNVPRLLISSATSLETGVPS RFSGSGSGKDYTLSLTSLQSEDVATYYCQQYWTIPYTFGGGTKLEIK

Таблица 7: Последовательности антитела 43H2

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99)	GFTFSNY (SEQ ID NO:105)	GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99)	NYGIH (SEQ ID NO:108)	SNYGIH (SEQ ID NO:109)
CDR2 VH	SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100)	SPSGRS (SEQ ID NO:106)	SISPSGRSTY (SEQ ID NO:107)	SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100)	WVASISPSGRSTY (SEQ ID NO:110)
CDR3 VH	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	GINYSSFDY (SEQ ID NO:101)	ATGINYSSFD (SEQ ID NO:111)
CDR1 VL	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102)	GSHVDWY (SEQ ID NO:112)
CDR2 VL	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	TASNRYT (SEQ ID NO:103)	LLISTASNRY (SEQ ID NO:113)
CDR3 VL	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104)	MQSNSYPP (SEQ ID NO:114)
Вариабельная область тяжелой цепи 43H2 (SEQ ID NO:131) EVQLVESGGGLVQPGRSLKVSCAASGFTFSNYGIHWIRQAPTKGLEWVASISPSGRSTYF RDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLDSLRSEDTATYYCATGINYSSFDYWGQGVMVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 43H2 (SEQ ID NO:132) DIVMTQSPTSMSISVGDRVTMNCKASQNVGSHVDWYQQKTGQSPKLLISTASNRYTGVPD RFTGSGSGTDFTFTINNMQTEDLAVYYCMQSNSYPPTFGGGTKLELK					

[00183] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3

вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела, описанного в данном документе.

[00184] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вариант связывающего LAIR-1 агента содержит аминокислотные замены в вариабельной области тяжелой цепи и/или вариабельной области легкой цепи по сравнению со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вариант связывающего LAIR-1 агента содержит аминокислотные замены в CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи по сравнению со связывающим с LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более (например, 1, 2, 3, 4 и т. д.) аминокислотных замен в CDR антитела, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены представляют собой консервативные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит одну аминокислотную замену. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит две аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит три аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR содержит четыре аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR1 вариабельной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR2 вариабельной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR3 вариабельной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR1 вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR2 вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR представляет собой CDR3 вариабельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления замены осуществляют как часть процесса гуманизации. В некоторых вариантах осуществления замены осуществляют как часть процесса гуманизации зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления замены осуществляют как часть процесса созревания аффинности. В некоторых вариантах осуществления замены осуществляют как часть процесса оптимизации.

[00185] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более CDR вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, которые были модифицированы для уменьшения дезамидирования в последовательности CDR. Дезамидирование представляет собой химическую реакцию, в которой амидная функциональная группа в боковой цепи аминокислоты аспарагина (Asn или N) или глутамина (Gln или Q) удаляли или превращали в другую функциональную группу. Как правило, аспарагин превращается в аспарагиновую кислоту или изоаспарагиновую кислоту, а глутамин превращается в глутаминовую кислоту или полиглутаминовую кислоту. В некоторых случаях дезамидирование может изменить структуру, функцию и/или стабильность полипептида, что может привести к снижению биологической активности. В некоторых вариантах осуществления CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области тяжелой цепи антитела, описанного в данном документе, модифицированы для уменьшения дезамидирования. В некоторых вариантах осуществления CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в данном документе, модифицированы для уменьшения дезамидирования.

[00186] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более CDR вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, которые были модифицированы для уменьшения изомеризации. Изомеризация — это химический процесс, посредством которого соединение превращается в любую из его изомерных форм, т. е. в формы с одинаковым химическим составом, но с другой структурой или конфигурацией и, возможно, с другими физическими и химическими свойствами. Исследования продемонстрировали, что изомеризация аспартата (Asp или D) в CDR может влиять на связывание и/или стабильность антител. В некоторых вариантах осуществления CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области тяжелой цепи антитела, описанного в данном документе, модифицированы для уменьшения изомеризации. В некоторых вариантах осуществления CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи модифицированы для уменьшения изомеризации.

[00187] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более CDR вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, которые были модифицированы для уменьшения окисления. Окисление представляет собой химический процесс, при котором кислород присоединяется к атому, например, метионин превращается в сульфоксид метионина путем присоединения кислорода к атому серы. Окисление одной или более аминокислот потенциально может повлиять на физические и химические свойства белка. Исследования продемонстрировали, что окисление метионина (Met или M) в CDR может влиять на связывание и/или

стабильность антител. В некоторых вариантах осуществления CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области тяжелой цепи антитела, описанного в данном документе, модифицированы для уменьшения окисления. В некоторых вариантах осуществления CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела, описанного в данном документе, модифицированы для уменьшения окисления.

[00188] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, которая содержит модификацию в пределах аминокислотной последовательности, где модификация устраняет сайт гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более CDR вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, которые были модифицированы для устранения сайта гликозилирования. Консенсусным сайтом гликозилирования для N-связанных гликанов является N-X-S/T, где X может быть любой аминокислотой, кроме пролина. Как правило, сайт гликозилирования в вариабельной области и/или в CDR влияет на структуру, связывание и/или стабильность антитела.

[00189] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47A1, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 47A1. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47A1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47A1.

[00190] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую

аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTY (SEQ ID NO:15), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RSKSTNYA (SEQ ID NO:16), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:17), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TYAIH (SEQ ID NO:18), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NTYAIH (SEQ ID NO:19), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую

аминокислотную последовательность WVARIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:20), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRENWYYYALD (SEQ ID NO:21), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность HNYLTWY (SEQ ID NO:22), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность VLVYNAKTLE (SEQ ID NO:23), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPF (SEQ ID NO:24).

[00191] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTY (SEQ ID NO:15), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RSKSTNYA (SEQ ID NO:16), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:17), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID

NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TYAIH (SEQ ID NO:18), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NTYAIH (SEQ ID NO:19), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRSKSTNYATY (SEQ ID NO:20), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRENWYYYALD (SEQ ID NO:21), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность HNYLTWY (SEQ ID NO:22), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность VLVYNAKTLE (SEQ ID NO:23), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPF (SEQ ID NO:24).

[00192] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14).

[00193] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116.

[00194] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116.

[00195] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 47A1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 47A1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 47A1 или вариант гуманизированной версии 47A1.

[00196] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47H1, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 47H1. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области

легкой цепи из антитела 47H1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47H1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела Hz47H1.v4. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела Hz47H1.v4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела Hz47H1.v4.

[00197] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNIN (SEQ ID NO:31), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RTKNNNYA (SEQ ID NO:32) или RTKNYNYA (SEQ ID NO:43), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID

NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:33) или RIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:44), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность INAMN (SEQ ID NO:34), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NINAMN (SEQ ID NO:35), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:36) или WVARIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:45), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GTWLGWY (SEQ ID NO:38), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPL (SEQ ID NO:40).

[00198] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой

цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNIN (SEQ ID NO:31), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RTKNNNYA (SEQ ID NO:32) или RTKNYNYA (SEQ ID NO:43), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:33) или RIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:44), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность INAMN (SEQ ID NO:34), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность

RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NINAMN (SEQ ID NO:35), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRTKNNNYATF (SEQ ID NO:36) или WVARIRTKNYNYATF (SEQ ID NO:45), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRDRAGFFA (SEQ ID NO:37), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GTWLGWY (SEQ ID NO:38), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPL (SEQ ID NO:40).

[00199] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую

аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25),

CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30).

[00200] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), или ее вариант, содержащий 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), или ее вариант, содержащий 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27) или ее вариант, содержащий 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; и (b) CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), или ее вариант, содержащий 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), AATSLAE (SEQ ID NO:42), или ее вариант, содержащий 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30) или ее вариант, содержащий 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены.

[00201] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более CDR вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, которые были модифицированы для уменьшения дезамидирования в последовательности CDR. В некоторых вариантах осуществления CDR2 вариабельной области тяжелой цепи антитела 47H1 или Hz47H1 модифицирован для уменьшения дезамидирования.

[00202] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит одну или более CDR вариабельной области тяжелой цепи или CDR вариабельной области легкой цепи, которые были модифицированы для уменьшения изомеризации. В некоторых вариантах осуществления CDR2 вариабельной области легкой цепи антитела 47H1 или Hz47H1 модифицирован для уменьшения изомеризации.

[00203] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120.

[00204] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120.

[00205] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и вариабельную область легкой

цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:117, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:118.

[00206] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120.

[00207] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY

(SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), где вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96 %, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117, и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30), где вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118.

[00208] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), где вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и (b) вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119, и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30), где вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120.

[00209] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) легкую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30), где тяжелая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 134, и при этом легкая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a)

тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) легкую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30), где тяжелая цепь имеет по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134, и где легкая цепь имеет по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, и (b) легкую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30), где легкая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), где тяжелая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134 и (b) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент

представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

[00210] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 47H1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 47H1 (например, Hz47H1.v4). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 47H1 или вариант гуманизированной версии 47H1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz47H1.v4.

[00211] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 57D12, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 57D12. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 57D12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 57D12.

[00212] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO: 50) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51);

(b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSF (SEQ ID NO:52), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YPRSDN (SEQ ID NO:53), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO: 50) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTF (SEQ ID NO:54), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO: 50) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SFGIS (SEQ ID NO:55), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO: 50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TSFGIS (SEQ ID NO:56), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WIGEIYPRSDNTF (SEQ ID NO:57), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARHFGSSSFD (SEQ ID NO:58), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SSIYFHWY (SEQ ID NO:59), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность PLIHRASNLA (SEQ ID NO:60), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность QQWSGYPL (SEQ ID NO:61).

[00213] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSF (SEQ ID NO:52), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YPRSDN (SEQ ID NO:53), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTF (SEQ ID NO:54), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SFGIS (SEQ ID NO:55), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность TSFGIS (SEQ ID NO:56), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность WIGEIYPRSDNTF (SEQ ID NO:57), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARHFGSSSFD (SEQ ID NO:58), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SSIYFHWY (SEQ ID NO:59), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность PLIHRASNLA (SEQ ID NO:60), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPL (SEQ ID NO:61).

[00214] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент

содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51).

[00215] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122.

[00216] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых

вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122.

[00217] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 57D12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 57D12. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 57D12 или вариант гуманизированной версии антитела 57D12.

[00218] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 61H4, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 61H4. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 61H4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 61H4.

[00219] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO: 66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYY (SEQ ID NO:68), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YPNNGA (SEQ ID NO:69), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO: 66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATS (SEQ ID NO:70), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO: 66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DYYYMN (SEQ ID NO:71), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO: 66), и CDR3 вариабельной области легкой

цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TDYYYMN (SEQ ID NO:72), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WIGYIYPNNGATS (SEQ ID NO:73), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARDGYSSNYYTMD (SEQ ID NO:74), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SINLNWF (SEQ ID NO:75), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYGASNLE (SEQ ID NO:76), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPY (SEQ ID NO:77).

[00220] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYY (SEQ ID NO:68), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YPNNGA (SEQ ID NO:69), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность YIYPNNGATS (SEQ ID NO:70), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DYYYMN (SEQ ID NO:71), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TDYYYMN (SEQ ID NO:72), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WIGYIYPNNGATS (SEQ ID NO:73), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARDGYSSNYYTMD (SEQ ID NO:74), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SINLNWF (SEQ ID NO:75), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYGASNLE (SEQ ID NO:76) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPY (SEQ ID NO:77).

[00221] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и/или (b) вариабельную область легкой цепи,

содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67).

[00222] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123. В некоторых

вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[00223] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124.

[00224] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 61H4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 61H4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 61H4 или вариант гуманизированного антитела 61H4.

[00225] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 62G10, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области

тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 62G10. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 62G10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 62G10.

[00226] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNIN (SEQ ID NO:31), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RTKNNNFA (SEQ ID NO:82), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:83), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2

вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность INAMN (SEQ ID NO:34), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NINAMN (SEQ ID NO:35), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:84), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRGPYFD (SEQ ID NO:85), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GTWLAWY (SEQ ID NO:86), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPY (SEQ ID NO:87).

[00227] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNIN (SEQ ID NO:31), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность

RTKNNNFA (SEQ ID NO:82), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:83), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность INAMN (SEQ ID NO:34), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NINAMN (SEQ ID NO:35), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRTKNNNFATY (SEQ ID NO:84), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRGPYFD (SEQ ID NO:85), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GTWLAWY (SEQ ID NO:86), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность

LLIYAATSLA (SEQ ID NO:39), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPY (SEQ ID NO:87).

[00228] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой

цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81).

[00229] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128.

[00230] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область

тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126.

[00231] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128.

[00232] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой

цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81), где тяжелая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 138, и при этом легкая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81), где тяжелая цепь имеет по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:138, и где легкая цепь имеет по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и (b) легкую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81), где легкая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% по меньшей мере на 90%, по меньшей мере

на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), где тяжелая цепь имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:138 и (b) легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140.

[00233] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 62G10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 62G10 (например, Hz62G10.v1). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 62G10 или вариант гуманизированного антитела 62G10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz62G10.v1.

[00234] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 108D10, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 108D10. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 108D10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи,

содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 108D10.

[00235] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNIN (SEQ ID NO:31), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RTKNNNYA (SEQ ID NO:32), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:93), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность INAMN (SEQ ID NO:34), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88),

CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NINAMN (SEQ ID NO:35), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:94), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRDRYGGAMA (SEQ ID NO:95), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность YNRLAWY (SEQ ID NO:96), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLISSATSLE (SEQ ID NO:97), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPY (SEQ ID NO:98).

[00236] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNIN (SEQ ID NO:31), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RTKNNNYA (SEQ ID NO:32), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую

аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:93), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность INAMN (SEQ ID NO:34), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NINAMN (SEQ ID NO:35), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVARIRTKNNNYATY (SEQ ID NO:94), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VRDRYGGAMA (SEQ ID NO:95), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность YNRLAWY (SEQ ID NO:96), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLISSATSLE (SEQ ID NO:97), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPY (SEQ ID NO:98).

[00237] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92).

[00238] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129. В некоторых вариантах

осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130.

[00239] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130.

[00240] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 108D10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 108D10. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 108D10 или вариант гуманизированного антитела 108D10.

[00241] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и

CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 43H2 или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 43H2. В других вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 43H2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 43H2.

[00242] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNY (SEQ ID NO:105), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SPSGRS (SEQ ID NO:106), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTY (SEQ ID NO:107), CDR3 вариабельной

области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NYGIH (SEQ ID NO:108), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SNYGIH (SEQ ID NO:109), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVASISPSGRSTY (SEQ ID NO:110), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ATGINYSSFD (SEQ ID NO:111), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GSHVDWY (SEQ ID NO:112), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLISTASNRY (SEQ ID NO:113), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPP (SEQ ID NO:114).

[00243] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность

MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNY (SEQ ID NO:105), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SPSGRS (SEQ ID NO:106), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTY (SEQ ID NO:107), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NYGIH (SEQ ID NO:108), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SNYGIH (SEQ ID NO:109), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WVASISPSGRSTY (SEQ ID NO:110), и CDR3 вариабельной области

тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ATGINYSSFD (SEQ ID NO:111), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GSHVDWY (SEQ ID NO:112), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLISTASNRY (SEQ ID NO:113), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPP (SEQ ID NO:114).

[00244] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100) и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи,

включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104).

[00245] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

[00246] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления

связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

[00247] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 43H2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 43H2. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 43H2 или вариант гуманизированного антитела 43H2.

[00248] В данном документе предложены агенты, которые конкурируют с одним или более связывающими агентами, описанными в данном документе, за связывание с LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления агент конкурирует с одним или более связывающими агентами, описанными в данном документе, за связывание с LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления агент конкурирует с одним или более связывающими агентами, описанными в данном документе, за связывание с LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления агент, который конкурирует с одним или более связывающими агентами, описанными в данном документе, представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления агент связывается с тем же эпитопом, что и один из связывающих LAIR-1 агентов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления агент связывается с эпитопом, перекрывающимся с эпитопом, связанным с одним из связывающих LAIR-1 агентов, описанных в данном документе. Ожидается, что антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые конкурируют или связываются с тем же эпитопом, что и связывающие LAIR-1 агенты, описанные в данном документе, будут демонстрировать сходные функциональные свойства.

[00249] В некоторых вариантах осуществления агент конкурирует за связывание с LAIR-1 человека с эталонным антителом, при этом эталонное антитело содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую

аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой антитело 47H1 или Hz47H1.v4.

[00250] В некоторых вариантах осуществления агент конкурирует за связывание с LAIR-1 человека с эталонным антителом, при этом эталонное антитело содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14). В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой антитело 47A1.

[00251] В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе связывающий LAIR-1 агент содержит антитело, в котором по меньшей мере одна или более константных областей антитела были модифицированы или удалены. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит одну или более модификаций одной или более из константных областей тяжелой цепи (CH1, CH2, CH3, или CH4) и/или константной области легкой цепи (CL). В некоторых вариантах осуществления антитело содержит одну или более модификаций шарнирной области. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи модифицированного антитела содержит по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи модифицированного антитела содержит более одной константной области человека. В некоторых вариантах осуществления модификации константной области включают добавления, делеции или замены одной или более аминокислот в одной или нескольких областях. В некоторых вариантах осуществления одна или более областей частично или полностью удалены из константных областей модифицированного антитела. В некоторых вариантах осуществления весь домен CH2 был удален из антитела (конструкции ΔCH2). В некоторых вариантах осуществления одна или более областей частично или полностью удалены из шарнирной области модифицированного антитела. В некоторых вариантах осуществления удаленная

константная область заменена коротким аминокислотным спейсером, который обеспечивает некоторую молекулярную гибкость, обычно придаваемую отсутствующей константной областью. В некоторых вариантах осуществления удаленная шарнирная область заменена коротким аминокислотным спейсером, который обеспечивает некоторую молекулярную гибкость, обычно придаваемую отсутствующей шарнирной областью. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело содержит домен CH3, непосредственно слитый с шарнирной областью антитела. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело содержит пептидный спейсер, встроенный между шарнирной областью и модифицированными доменами CH2 и/или CH3.

[00252] В данной области техники известно, что константная(-ые) область(-и) антитела опосредует несколько эффекторных функций, и эти эффекторные функции могут варьироваться в зависимости от изотипа антитела. Например, связывание компонента комплемента C1q с областью Fc антител IgG или IgM, когда антитела связаны с антигеном, активирует систему комплемента. Активация комплемента важна для опсонизации и лизиса клеточных патогенов. Активация комплемента также стимулирует воспалительный иммунный ответ и может быть вовлечена в аутоиммунную гиперчувствительность. Кроме того, область Fc антитела может связываться с клеткой, экспрессирующей Fc-рецептор (FcR). Существует ряд Fc-рецепторов, специфичных для различных классов антител, включая IgG (гамма-рецепторы), IgE (эпсилон-рецепторы), IgA (альфа-рецепторы) и IgM (мю-рецепторы). Связывание антител с Fc-рецепторами на поверхности клеток запускает ряд важных и разнообразных биологических реакций, включая, но не ограничиваясь этим, поглощение и разрушение частиц, покрытых антителами, клиренс иммунных комплексов, лизис покрытых антителами клеток-мишеней клетками-киллерами (т.е. антителозависимую клеточную цитотоксичность или ADCC), высвобождение медиаторов воспаления, плацентарный перенос и контроль продукции иммуноглобулина.

[00253] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит вариант константной области или области Fc. Аминокислотные последовательности константной области или области Fc IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека известны специалистам в данной области техники (например, репрезентативной константной областью IgG1 человека является SEQ ID NO:141). В некоторых случаях в нативных антителах были идентифицированы константные области или области Fc с вариациями аминокислот. В некоторых вариантах осуществления вариант константной области или области Fc сконструирован с заменами в определенных положениях аминокислот по сравнению с нативной константной областью или областью Fc. Варианты константной области или области Fc хорошо известны в данной области техники и включают, помимо

прочего, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:144, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:158, и SEQ ID NO:159.

[00254] В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело обеспечивает измененные эффекторные функции, которые, в свою очередь, влияют на биологический профиль антитела. Например, в некоторых вариантах осуществления делеция или инактивация (через точечные мутации или другими способами) константной области снижает связывание модифицированного антитела с Fc-рецептором. В некоторых вариантах осуществления модификации константной области увеличивают время полужизни антитела в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления модификации константной области снижают время полужизни антитела в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления модификации константной области снижают или устраняют ADCC и/или комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) антитела. В некоторых вариантах осуществления Fc IgG1 человека со специфическими аминокислотными заменами, соответствующими остаткам IgG2 или IgG4, снижает эффекторные функции (например, ADCC и CDC) в модифицированном антителе. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело не имеет одной или более эффекторных функций. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело не имеет активности ADCC и/или активности CDC. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело не связывается с Fc-рецептором и/или факторами комплемента. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело не имеет каких-либо обнаруживаемых эффекторных функций (например, «лишенное эффекторное функции» антитело). В некоторых вариантах осуществления модификации константной области увеличивают или усиливают ADCC и/или CDC антитела. В некоторых вариантах осуществления константная область модифицирована для устранения дисульфидных связей или олигосахаридных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления константная область модифицирована для добавления/замены одной или более аминокислот для получения одного или более сайтов связывания цитотоксина, олигосахарида или углевода.

[00255] Модификации константной области антител, описанные в данном документе, могут быть выполнены с использованием хорошо известных биохимических методов или методов молекулярной инженерии. В некоторых вариантах осуществления варианты антител получают путем внесения соответствующих изменений нуклеотидов в кодирующую ДНК и/или путем синтеза желаемого антитела или полипептида. Используя эти методы инженерии для модификации антитела, можно нарушить активность или эффекторную функцию, обеспечиваемую конкретной последовательностью или областью,

при существенном сохранении структуры, связывающей активности и других желаемых характеристик модифицированного антитела.

[00256] Настоящее изобретение дополнительно охватывает дополнительные варианты и эквиваленты, которые по существу гомологичны рекомбинантным, моноклональным, химерным, гуманизированным и человеческим антителам или их фрагментам антител, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления желательно улучшить аффинность связывания антитела. В некоторых вариантах осуществления желательно модулировать биологические свойства антитела, включая, помимо прочего, специфичность, термостабильность, уровень экспрессии, эффекторную(-ые) функцию(-и), гликозилирование, иммуногенность и/или растворимость. Специалистам в данной области техники будет понятно, что аминокислотные замены могут изменять посттрансляционные процессы антитела, такие как изменение числа или положения сайтов гликозилирования или изменение характеристик мембранного заякоривания.

[00257] Вариации могут представлять собой замену, делецию или вставку одного или более нуклеотидов, кодирующих антитело или полипептид, что приводит к изменению аминокислотной последовательности по сравнению с нативной последовательностью антитела или полипептида. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены являются результатом замены одной аминокислоты другой аминокислотой, имеющей сходные структурные и/или химические свойства, такой как замена лейцина серином (т.е. консервативные аминокислотные замены). В некоторых вариантах осуществления замена, делеция или вставка включают менее 25 аминокислотных замен, менее 20 аминокислотных замен, менее 15 аминокислотных замен, менее 10 аминокислотных замен, менее 5 аминокислотных замен, менее 4 замены аминокислот, менее 3 замен аминокислот или менее 2 аминокислотных замен относительно исходной молекулы. В некоторых вариантах осуществления биологически полезные и/или релевантные варианты аминокислотной последовательности определяются путем систематического внесения вставок, делеций или замен в последовательности и тестирования полученных вариантов белков на активность по сравнению с исходным антителом.

[00258] В некоторых вариантах осуществления варианты могут включать добавление аминокислотных остатков на амино- и/или карбоксильном конце антитела или полипептида. Длина дополнительных аминокислотных остатков может составлять от одного остатка до ста и более остатков. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит N-концевой метионильный остаток. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит дополнительный полипептид/белок для получения слитого белка. В

некоторых вариантах осуществления вариант сконструирован так, чтобы его можно было обнаружить, и он может содержать обнаруживаемую метку и/или белок (например, флуоресцентную метку, флуоресцентный белок или фермент).

[00259] В некоторых вариантах осуществления цистеиновый остаток, не участвующий в поддержании надлежащей конформации антитела, заменяется или удаляется для модулирования характеристик антитела, например, для улучшения окислительной стабильности и/или предотвращения аберрантного дисульфидного сшивания. И наоборот, в некоторых вариантах осуществления один или более цистеиновых остатков добавляют для получения дисульфидной связи(-ей) для улучшения стабильности.

[00260] В некоторых вариантах осуществления антитело по настоящему изобретению является «деиммунизированным». Деиммунизация антител, как правило, заключается во введении специфических аминокислотных мутаций (например, замен, делеций, добавлений), которые приводят к удалению Т-клеточных эпитопов (известных или предполагаемых) без значительного снижения аффинности связывания или других желаемых активностей антитела.

[00261] Варианты антител или полипептидов, описанные в данном документе, могут быть получены с использованием способов, известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, сайт-направленный мутагенез, аланин-сканирующий мутагенез и ПЦР-мутагенез.

[00262] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, является химически модифицированным. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1, которое химически модифицировано путем гликозилирования, ацетилирования, пэгилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления и/или связывания с клеточным лигандом или другим белком. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными способами. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент присоединен (прямо или косвенно) к удлиняющему период полужизни фрагменту, включая, но не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ), ПЭГ-миметик, XTEN®, сывороточный альбумин, полисиаловую кислоту, N-(2-гидроксипропил)метакриламид или декстран. В некоторых вариантах осуществления агент, связывающий LAIR-1, представляет собой антитело, при этом антитело присоединено (прямо или косвенно) к удлиняющему период полужизни фрагменту, включая, но не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ), ПЭГ-миметик, XTEN®, сывороточный альбумин, полисиаловую кислоту, N-(2-

гидроксипропил)метакриламид или декстран. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой фрагмент антитела (например, scFv, Fv, Fab, $F(ab')_2$ или F(ab')), где фрагмент антитела присоединен (прямо или косвенно) к увеличивающему время полужизни фрагменту, включая, но не ограничиваясь ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ), ПЭГ-миметик, XTEN®, сывороточный альбумин, полисиаловую кислоту, N-(2-гидроксипропил)метакриламид или декстран.

[00263] Настоящее изобретение охватывает связывающие LAIR-1 агенты, построенные на неиммуноглобулиновых остовах, при этом агенты связывают тот же самый эпитоп или по существу тот же самый эпитоп, что и описанное в данном документе антитело к LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления неиммуноглобулиновый связывающий агент представляет собой агент, который конкурирует с антителом к LAIR-1, описанным в данном документе, в анализе конкурентного связывания. В некоторых вариантах осуществления альтернативные связывающие LAIR-1 агенты содержат каркасный белок. Как правило, каркасные белки могут быть отнесены к одной из трех групп на основе архитектуры их остова: (1) каркасы, состоящие из α-спиралей; (2) небольшие каркасы с небольшим количеством вторичных структур или нерегулярной архитектурой α-спиралей и β-складчатостей; и (3) каркасы, состоящие преимущественно из β-складчатостей. Каркасные белки включают, но не ограничиваются ими, (i) антикалины, которые основаны на липокалиновом каркасе; (ii) аднектины, которые основаны на 10-м домене человеческого фибронектина типа 3; (iii) аффитела, которые основаны на B-домене в Ig-связывающей области белка A *Staphylococcus aureus*; (iv) дарпины, которые основаны на белках с доменом из анкириновых повторов; (v) финомеры, основанные на домене SH3 протеинкиназы Fyn человека; (vi) аффитины, основанные на Sac7d из *Sulfolobus acidocaldarius*; (vii) аффилины, которые основаны на человеческом γ-B-кристаллине или человеческом убиквитине; (viii) авимеры, основу которых составляют A-домены мембранных рецепторных белков; (ix) кноттины (минибелки с цистиновыми узлами), которые основаны на стабильной 30-аминокислотной антипараллельной белковой складке β-цепи; и (x) каркасы ингибиторов Кунитц-домена, которые основаны на структуре, содержащей три дисульфидные связи и три петли.

[00264] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, приведенные в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH

(SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47A1.

[00265] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, приведенные в таблице 2A или 2B. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 47H1 или Hz47H1.v4.

[00266] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, приведенные в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTSFGIS

(SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 57D12.

[00267] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, приведенные в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 61H4.

[00268] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, приведенные в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN

(SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD (SEQ ID NO:78), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 62G10 или Hz62G10.v1.

[00269] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи, приведенные в таблице 6. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент включает сконструированный каркасный белок, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 108D10.

[00270] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит моноклональное антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция

содержит антитело, выбранное из группы, состоящей из: антитела 47A1, антитела 47H1, антитела 57D12, антитела 61H4, антитела 62G10 или антитела 108D10 или их гуманизированных версий. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело 47A1, антитело 47H1, антитело Hz47H1.v4, антитело 57D12, антитело 61H4, антитело 62G10, антитело Hz62G10.v1 или антитело 108D10.

[00271] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит моноклональное антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело, выбранное из группы, состоящей из: антитела 47A1, антитела 47H1, антитела 57D12, антитела 61H4, антитела 62G10 или антитела 108D10, или их гуманизированных версий, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело 47A1, антитело 47H1, антитело Hz47H1.v4, антитело 57D12, антитело 61H4, антитело 62G10, антитело Hz62G10.v1 или антитело 108D10 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело Hz47H1.v4 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело Hz62G10.v1 и фармацевтически приемлемый носитель.

[00272] В некоторых вариантах осуществления выделяют связывающий LAIR-1 агент. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент является по существу чистым.

[00273] Вообще говоря, взаимодействия антиген-антитело являются нековалентными и обратимыми, образованными комбинацией водородных связей, гидрофобных взаимодействий, электростатических и ван-дер-ваальсовых сил. При описании силы комплекса антиген-антитело обычно используются термины аффинность и/или авидность. Связывание антитела с его антигеном является обратимым процессом, и аффинность связывания обычно выражается в виде равновесной константы диссоциации (K_D). K_D представляет собой отношение скорости диссоциации антитела (k_{off}) (насколько быстро оно диссоциирует от своего антигена) к скорости ассоциации антитела (k_{on}) (насколько быстро оно связывается со своим антигеном). В некоторых вариантах осуществления значения K_D определяют путем измерения скоростей k_{on} и k_{off} взаимодействия специфического

антитела/антигена с последующим использованием отношения этих значений для расчета значения K_D. Значения K_D можно использовать для оценки и ранжирования силы взаимодействий отдельных антител/антигенов. Чем ниже K_D антитела, тем выше аффинность антитела к своей мишени. В некоторых вариантах осуществления аффинность измеряют с использованием технологии ППР в системе Biacore. Авидность дает меру общей силы комплекса антитело-антиген. Она зависит от трех основных параметров: (i) аффинности антитела к мишени, (ii) валентности антитела и антигена и (iii) структурного расположения взаимодействующих частей.

[00274] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с константой диссоциации (K_D) 1 мкМ или менее, 100 нМ или менее, 40 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 1 нМ или менее, 0,1 нМ или менее, 50 пМ или менее, 10 пМ или менее или 1 пМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D около 20 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 10 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 5 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 3 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 2 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 0,5 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 0,1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 50 пМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 25 пМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 10 пМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D 1 пМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D от 0,01 нМ до 2,5 нМ. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D от 0,1 нМ до 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с K_D от 1 нМ до 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления константа диссоциации связывающего агента для LAIR-1 представляет собой константу диссоциации, определенную с использованием белка LAIR-1, иммобилизованного на чипе Biacore, и связывающего агента, протекающего через чип. В некоторых вариантах осуществления константа диссоциации связывающего агента для LAIR-1 представляет собой константу

диссоциации, определяемую с использованием связывающего агента, захваченного антителом к IgG человека на чипе Biacore, и растворимого LAIR-1, протекающего через чип.

[00275] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с полумаксимальной эффективной концентрацией (EC50) 1 мкМ или менее, 100 нМ или менее, 40 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 человека с EC50 1 мкМ или менее, 100 нМ или менее, 40 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 1 нМ или менее, или 0,1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 яванского макака и/или LAIR-1 человека с EC50 40 нМ или менее, 20 нМ или менее, 10 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 с EC50 от 0,1 нМ до около 3 нМ, от 0,1 нМ до 2 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,5 нМ до 3 нМ, от 0,5 нМ до 2 нМ или от 0,5 нМ до 1 нМ.

[00276] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент обладает по меньшей мере одним или более из следующих свойств: (i) связывает LAIR-1 человека; (ii) связывает LAIR-1 яванского макака; (iii) не связывает LAIR-1 мыши; (iv) не связывает LAIR-2 человека; (v) представляет собой антагонист LAIR-1; (vi) ингибирует активность LAIR-1; (vii) ингибирует сигналинг LAIR-1 в клетках, которые экспрессируют LAIR-1; (viii) ингибирует связывание LAIR-1 с коллагеном; (ix) ингибирует связывание LAIR-1 с MARCO; (x) ингибирует связывание LAIR-1 с COLEC12; (xi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию миелоидных клеток; (xii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности миелоидных клеток; (xiii) восстанавливает активацию FcR в миелоидных клетках; (xiv) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов в миелоидных клетках; (xv) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию NK-клеток; (xvi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности NK; (xvii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности Т-клеток; и/или (xviii) ингибирует активность MDSC. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой моноциты. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой макрофаги. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой дендритные клетки. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой антигенпрезентирующие клетки (APC).

[00277] Связывающие LAIR-1 агенты, описанные в данном документе, могут быть получены любым подходящим способом, известным в данной области техники. Такие способы варьируются от способов прямого синтеза белка до конструирования

последовательности ДНК, кодирующей полипептидные последовательности, и экспрессии этих последовательностей в подходящем хозяине. В некоторых вариантах осуществления последовательность ДНК конструируют с использованием рекомбинантной технологии путем выделения или синтеза последовательности ДНК, кодирующей представляющий интерес белок дикого типа. Необязательно последовательность может быть подвергнута мутагенезу с помощью сайт-специфического мутагенеза для получения ее функциональных вариантов. В некоторых вариантах осуществления последовательность ДНК, кодирующая представляющий интерес полипептид, конструируется путем химического синтеза с использованием синтезатора олигонуклеотидов. Олигонуклеотиды могут быть сконструированы на основе аминокислотной последовательности желаемого полипептида и выбора тех кодонов, которые предпочтительны в клетке-хозяине, в которой будет продуцироваться представляющий интерес рекомбинантный полипептид. Для синтеза полинуклеотидной последовательности, кодирующей выделенный представляющий интерес полипептид, можно применять стандартные способы. Например, полная аминокислотная последовательность может быть использована для конструирования гена с обратной трансляцией. Кроме того, можно синтезировать олигомер ДНК, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую конкретный выделенный полипептид. Например, можно синтезировать и затем лигировать несколько олигонуклеотидов, кодирующих части желаемого полипептида. Отдельные олигонуклеотиды, как правило, содержат 5'- или 3'-липкие концы для комплементарной сборки.

[00278] После сборки (путем синтеза, сайт-направленного мутагенеза или другого метода) полинуклеотидные последовательности, кодирующие конкретный представляющий интерес полипептид, могут быть вставлены в вектор экспрессии и функциональны связаны с последовательностью контроля экспрессии, подходящей для экспрессии белка в желаемом хозяине. Надлежащая сборка может быть подтверждена секвенированием нуклеотидов, картированием рестрикционными ферментами и/или по экспрессии биологически активного полипептида в подходящем хозяине.

[00279] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные векторы экспрессии используются для амплификации и экспрессии ДНК, кодирующей связывающие LAIR-1 агенты, описанные в данном документе. Например, рекомбинантные векторы экспрессии могут представлять собой реплицируемые конструкции ДНК, которые содержат синтетические или полученные из кДНК фрагменты ДНК, кодирующие полипептидную цепь связывающего LAIR-1 агента, например, антитела к LAIR-1, или его антигенсвязывающего фрагмента, функционально связанного с подходящими транскрипционными и/или трансляционными регуляторными элементами, полученными из

генов млекопитающих, микроорганизмов, вирусов или насекомых. Единица транскрипции обычно включает совокупность (i) генетического элемента или элементов, играющих регулирующую роль в экспрессии генов, например, промоторов или энхансеров транскрипции, (ii) структурной или кодирующей последовательности, которая транскрибируется в мРНК и транслируется в белок, и (iii) соответствующих последовательностей инициации и терминации транскрипции и трансляции. Регуляторные элементы могут включать последовательность оператора для управления транскрипцией. Дополнительно могут быть включены способность к репликации в организме хозяине, обычно обеспечиваемая точкой начала репликации, и ген селекции для облегчения распознавания трансформантов. Области ДНК называются «функционально связанными», когда они функционально связаны друг с другом. Например, ДНК сигнального пептида (секреторного лидера) является функционально связанной с ДНК полипептида, если она экспрессируется в качестве предшественника, который участвует в секреции полипептида; промотор или энхансер является функционально связанным с кодирующей последовательностью, если он влияет на транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосом является функционально связанным с кодирующей последовательностью, если он расположен таким образом, чтобы облегчить трансляцию. В некоторых вариантах осуществления структурные элементы, предназначенные для применения в системах экспрессии дрожжей, включают лидерную последовательность, обеспечивающую внеклеточную секрецию транслируемого белка клеткой-хозяином. В некоторых вариантах осуществления в ситуациях, когда рекомбинантный белок экспрессируется без лидерной или транспортной последовательности, полипептид может включать N-концевой остаток метионина. Этот остаток необязательно может быть впоследствии отщеплен от экспрессированного рекомбинантного белка с получением конечного продукта.

[00280] Выбор последовательности контроля экспрессии и вектора экспрессии, как правило, зависит от выбора хозяина. Можно применять широкий спектр комбинаций «хозяин/экспрессионный вектор». Пригодные векторы экспрессии для эукариотических хозяев включают, например, векторы, содержащие регулирующие экспрессию последовательности из SV40, вируса папилломы крупного рогатого скота, аденовируса и цитомегаловируса. Пригодные экспрессионные векторы для бактериальных хозяев включают известные бактериальные плазмиды, такие как плазмиды из *E. coli*, включая pCR1, pBR322, pMB9 и их производные, и плазмиды более широкого спектра хозяев, такие как M13 и другие фаги с нитчатой одноцепочечной ДНК.

[00281] Подходящие клетки-хозяева для экспрессии связывающего LAIR-1 агента или

белка LAIR-1 или его фрагмента для применения в качестве антигена или иммуногена включают прокариоты, дрожжевые клетки, клетки насекомых или клетки высших эукариот под контролем соответствующих промоторов. Прокариоты включают грамотрицательные или грамположительные организмы, например, *E. coli* или *Bacillus*. Клетки высших эукариот включают известные клеточные линии млекопитающих, как описано в данном документе. Также можно применять бесклеточные системы трансляции. Подходящие клонирующие векторы и векторы экспрессии для применения с бактериальными, грибковыми, дрожжевыми и клеточными хозяевами млекопитающих, а также способы продукции белков, включая продукцию антител, хорошо известны в данной области техники.

[00282] Для экспрессии рекомбинантных полипептидов можно использовать различные системы культивирования млекопитающих. Экспрессия рекомбинантных белков в клетках млекопитающих может быть желательной, поскольку эти белки, как правило, правильно уложены, должным образом модифицированы и биологически функциональны. Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают, но не ограничиваясь этим, COS-7 (полученные из почек обезьяны), L-929 (полученные из фибробластов мыши), C127 (полученные из опухоли молочной железы мыши), 3T3 (полученные из фибробластов мыши), CHO (полученные из яичников китайского хомячка). клеточные линии HeLa (полученные из клеток рака шейки матки человека), BHK (полученные из фибробластов почек хомяка) и HEK-293 (полученные из почек эмбрионов человека) и их варианты. Векторы экспрессии млекопитающих могут содержать нетранскрибируемые элементы, такие как точка начала репликации, подходящий промотор и энхансер, связанные с экспрессируемым геном, и другие 5'- или 3'-фланкирующие нетранскрибируемые последовательности, а также 5'- или 3'-нетранслируемые последовательности, такие как необходимые сайты связывания рибосомы, сайт полиаденилирования, донорный и акцепторный сайты сплайсинга и последовательности терминации транскрипции.

[00283] Экспрессия рекомбинантных белков в системах культивирования клеток насекомых (например, в бакуловирусной системе) также обеспечивает надежный способ получения правильно уложенных и биологически функциональных белков. Бакуловирусные системы для продукции гетерологичных белков в клетках насекомых хорошо известны специалистам в данной области техники.

[00284] Белки, продуцируемые клеткой-хозяином, могут быть очищены любым подходящим способом. Стандартные методы включают хроматографию (например, ионообменную, аффинную и колоночную хроматографию с распределением по размеру), центрифугирование, дифференциальную растворимость или любой другой стандартный

метод очистки белка. Аффинные метки, такие как гексагистидин (His6; SEQ ID NO: 153), связывающий мальтозу домен, последовательность оболочки вируса гриппа и глутатион-S-трансфераза, могут быть присоединены к белку для облегчения очистки путем пропускания через соответствующую аффинную колонку. Методы аффинной хроматографии, используемые для очистки иммуноглобулинов, могут включать, но не ограничиваться ими, хроматографию с белком A, белком G и белком L. Выделенные белки могут быть физически охарактеризованы с использованием методов, которые включают, помимо прочего, протеолиз, эксклюзионную хроматографию (ЭХ), масс-спектрометрию (МС), ядерный магнитный резонанс (ЯМР), изоэлектрическое фокусирование (ИЭФ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и рентгеноструктурную кристаллографию. Чистоту выделенных белков можно определить с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, ДСН-ПААГ-электрофорез, ЭХ, капиллярный гель-электрофорез, IEF и капиллярное изоэлектрическое фокусирование (cIEF).

[00285] В некоторых вариантах осуществления супернатанты из систем экспрессии, которые секретируют рекомбинантный белок в культуральную среду, сначала концентрируют с использованием имеющегося в продаже фильтра для концентрирования белка, например, устройства для ультрафильтрации Amicon® или Millipore Pellicon®. После стадии концентрирования концентрат может быть нанесен на подходящую матрицу для очистки. В некоторых вариантах осуществления используется анионообменная смола, например, матрица или субстрат, имеющие боковые диэтиламиноэтиловые (ДЭАЭ) группы. Матрицы могут быть акриламидными, агарозными, декстрановыми, целлюлозными или других типов, которые обычно используются при очистке белков. В некоторых вариантах осуществления используется стадия катионного обмена. Подходящие катионообменники включают различные нерастворимые матрицы, включающие сульфопропильные или карбоксиметильные группы. В некоторых вариантах осуществления используется гидроксиапатитная среда, включая, но не ограничиваясь этим, керамический гидроксиапатит (CHT). В некоторых вариантах осуществления для дополнительной очистки рекомбинантного белка применяют одну или более стадий ВЭЖХ с обращенной фазой с использованием гидрофобной среды ОФ-ВЭЖХ, например, силикагеля, имеющего боковые метильные или другие алифатические группы. В некоторых вариантах осуществления хроматографию гидрофобного взаимодействия (HIC) используют для разделения рекомбинантных белков на основе их гидрофобности. HIC является подходящим методом разделения для очистки белков при сохранении биологической активности благодаря использованию условий и матриц, которые работают

в менее денатурирующих условиях, чем некоторые другие методы. Некоторые или все вышеперечисленные стадии очистки в различных сочетаниях могут быть использованы для получения гомогенного рекомбинантного белка.

[00286] Связывающие LAIR-1 агенты по настоящему изобретению можно анализировать на их физические/химические свойства и/или биологическую активность с помощью различных анализов, известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент тестируют на его способность связывать LAIR-1. Анализы связывания включают, но не ограничиваются ими, ППР (например, Biacore), ELISA и FACS. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент тестируют на его способность ингибировать, снижать или блокировать связывание с коллагеном, MARCO и/или COLEC12. Кроме того, связывающие агенты можно оценивать на растворимость, стабильность, термостабильность, вязкость, уровни экспрессии, качество экспрессии и/или эффективность очистки.

[00287] В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела, полученные против LAIR-1, группируются на основе эпитопа, который распознает каждое отдельное антитело, процесс, известный как «эпитоп-специфическая сортировка». Как правило, антитела тестируют парным комбинаторным способом, и антитела, которые конкурируют друг с другом, сортируют в группы. Например, в анализе специфической сортировки предварительной смеси первое антитело иммобилизуют на поверхности, а предварительно смешанный раствор второго антитела и антигена пропускают через иммобилизованное первое антитело. В тандеме антиген иммобилизуют на поверхности, и два антитела окружают иммобилизованный антиген и конкурируют за связывание. Используя эти методы, можно идентифицировать антитела, которые блокируют друг друга. Конкурентный профиль блокировки создается для каждого антитела по отношению к другим антителам. Результаты блокирования определяют, в какую группу помещается каждое антитело. Высокопроизводительные методы эпитоп-специфической сортировки известны в данной области техники и позволяют проводить скрининг и определять характеристики большого количества антител за короткий период времени. Антитела, которые связывают сходные эпитопы, часто имеют сходные функции и/или возможности. И наоборот, антитела, связывающие разные эпитопы, могут иметь разную функциональную активность.

[00288] В некоторых вариантах осуществления эпитопная группа содержит по меньшей мере одно антитело из группы, состоящей из: 47A1, 47H1, 57D12, 61H4, 62G10, и 108D10. В некоторых вариантах осуществления эпитопная группа содержит по меньшей мере антитела 47A1, 57D12 и 61H4. В некоторых вариантах осуществления эпитопная группа

содержит антитела 47A1, 57D12 и 61H4. В некоторых вариантах осуществления эпитопная группа содержит по меньшей мере антитела 47H1, 62G10 и 108D10. В некоторых вариантах осуществления эпитопная группа содержит антитела 47H1, 62G10 и 108D10.

[00289] Картирование эпитопов представляет собой процесс идентификации сайта связывания или эпитопа на целевом белке/антигене, где связывается антитело (или другой связывающий агент). В данной области техники известны различные способы картирования эпитопов на белках-мишенях. Эти способы включают (i) мутагенез, включая, но не ограничиваясь этим, мутагенез дробовиком, сайт-направленный мутагенез и аланиновое сканирование; (ii) сканирование домена или фрагмента; (iii) сканирование пептидов (например, технология Pepscan); (iv) методы дисплея, включая, но не ограничиваясь ими, фаговый дисплей, микробный дисплей и дисплей на рибосомах/мРНК; (v) методы, включающие протеолиз и масс-спектроскопию; (vi) методы, включающие амидный обмен водорода/дейтерия; и (vii) структурный анализ, включая, но не ограничиваясь этим, рентгеноструктурную кристаллографию и ЯМР.

[00290] В некоторых вариантах осуществления очищенные антитела к LAIR-1 характеризуются анализами, включая, помимо прочего, N-концевое секвенирование, анализ аминокислот, ВЭЖХ, масс-спектрометрию, дифференциальную сканирующую флуориметрию (DSF), nanoDSF, капиллярное изоэлектрическое фокусирование (cIEF), ионообменную хроматографию и расщепление папаином.

[00291] В некоторых вариантах осуществления предложены анализы для идентификации связывающих LAIR-1 агентов, которые влияют на активность LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления предложены анализы для идентификации антитела к LAIR-1, которое влияет на активность LAIR-1. Эти анализы могут включать, помимо прочего, анализы активации клеток (например, анализы пролиферации клеток), анализы цитотоксических Т-клеток (CTL), анализы NK-клеток, анализы смешанной реакции лимфоцитов (СКЛ-реакция), анализы продукции цитокинов/хемокинов, анализы связывания FcR и анализы миграции клеток. «Влияние или воздействие на активность LAIR-1» может включать, например, ингибирование, уменьшение, блокирование, антагонизм, супрессия и/или интерференция активности LAIR-1. Поскольку LAIR-1, как правило, действует как негативная регуляторная/ингибирующая молекула, в некоторых вариантах осуществления ингибирование, снижение, блокирование, антагонизм, супрессия и/или интерференция активности LAIR-1 приводит к высвобождению индуцируемой LAIR-1 супрессии биологической функции (например, сигнал активации). Как описано в данном документе, LAIR-1 экспрессируется на Т-клетках, В-клетках, NK-клетках и миелоидных клетках. Миелоидные клетки включают, но не ограничиваются ими, моноциты, макрофаги,

дендритные клетки и APC. Активность LAIR-1 или сигнальная активность LAIR-1 включает, но не ограничивается этим, подавление миелоидных клеток, супрессию активности миелоидных клеток, супрессию ассоциированных с опухолью миелоидных клеток, супрессию NK-клеток, супрессию активности NK-клеток, супрессию Т-клеток и супрессию активности Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления ингибирование, снижение, блокирование, антагонизм, супрессия и/или интерференция активности LAIR-1 приводят к уменьшению индуцируемой LAIR-1 супрессии сигнала активации. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 ингибирует сигналинг LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 ингибирует сигналинг LAIR-1, тем самым реверсируя индуцируемый LAIR-1 супрессивный эффект. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 ингибирует индуцируемый LAIR-1 сигнал экстинции.

[00292] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует миелоидные клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует APC. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует дендритные клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует CTL. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 нарушает сигнальный путь LAIR-1 и активирует ассоциированные с опухолью Т-клетки.

[00293] В некоторых вариантах осуществления термины «ингибирующий», «снижающий», «блокирующий», «антагонистический», «супрессирующий» и «интерферирующий» относятся к уровням и/или активности в отсутствие лечения связывающим LAIR-1 агентом. В некоторых вариантах осуществления термины «ингибирующий», «снижающий», «блокирующий», «антагонистический», «супрессирующий» и «интерферирующий» относятся к уровням и/или активности до лечения связывающим LAIR-1 агентом.

[00294] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент ингибирует активность LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 ингибирует активность LAIR-1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело 47A1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует

активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело 47H1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело Hz47H1.v4. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело 57D12. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело 61H4. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело 62G10. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело Hz62H10.v1. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 человека, представляет собой антитело 108D10.

[00295] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент ингибирует активность LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1 ингибирует активность LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, которое ингибирует активность LAIR-1 мыши, представляет собой антитело 43H2.

[00296] В настоящем изобретении также предложены конъюгаты, содержащие связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления конъюгат содержит антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело присоединено ко второй молекуле. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с цитотоксическим агентом или фрагментом. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с цитотоксическим агентом с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC). В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой химиотерапевтический агент, включая, помимо прочего, метотрексат, адриамицин/доксорубицин, мелфалан, митомицин C, хлорамбуцил, дуокармицин, даунорубицин, пирролобензодиазепины (PBD) или другие интеркалирующие агенты. В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой ингибитор микротрубочек, включая, помимо прочего, ауристатины, майтанзиноиды (например, DM1 и DM4) и тубулизины. В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой ферментативно активный токсин бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения или его фрагменты, включая, но не ограничиваясь ими, дифтерийную A-цепь, несвязывающиеся активные фрагменты дифтерийного токсина, A-цепь экзотоксин, A-цепь рицина, A-цепь абрина, A-цепь модекцина, альфа-сарцин, белки *Aleurites fordii*, диантиновые белки, белки *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор *Momordica charantia*, курцин, кротин,

ингибитор *Sapaonaria officinalis*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трихотецены. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с одним или более низкомолекулярными токсинами, такими как калихеамицины, майтанзиноиды, трихотецины и CC1065. Производное любого из этих токсинов может быть использовано до тех пор, пока производное сохраняет цитотоксическую активность исходной молекулы.

[00297] Конъюгаты, содержащие связывающий LAIR-1 агент (например, антитело к LAIR-1, описанное в данном документе), могут быть получены с использованием любого подходящего метода, известного в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления конъюгаты получают с использованием различных бифункциональных связывающих белок агентов, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитиол) пропионат (SPDP), иминотиолан (IT), бифункциональные производные имидоэфиров (такие как диметиладипимидат HCl), активные сложные эфиры (такие как дисукцинимидил суберат), альдегиды (такие как глутаральдегид), бис-азидосоединения (такие как бис (п-азидобензоил) гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(п-диазонийбензоил)-этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол-2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол).

[00298] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, конъюгирован с обнаруживаемым веществом или молекулой, что позволяет использовать агент для диагностики и/или обнаружения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, конъюгировано с обнаруживаемым веществом или молекулой, что позволяет использовать антитело для диагностики и/или обнаружения. В некоторых вариантах осуществления меченое антитело к LAIR-1 используют для мониторинга иммунных клеток в опухоли или в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления меченое антитело к LAIR-1 используют для мониторинга иммунных клеток в опухоли или в микроокружении опухоли после лечения. Обнаруживаемое вещество может включать, но не ограничиваться ими, ферменты, такие как пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза и ацетилхолинэстераза; простетические группы, такие как биотин и флавин(ы); флуоресцентные материалы, такие как умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат (FITC), родамин, тетраметилродаминизотиоцианат (TRITC), дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид, цианин (Cy3) и фикоэритрин; биолюминесцентные материалы, такие как люцифераза; радиоактивные вещества, такие как ^{212}Bi, ^{14}C, ^{57}Co, ^{51}Cr, ^{67}Cu, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{67}Ga, ^{153}Gd, ^{159}Gd, ^{68}Ge, ^{3}H, ^{166}Ho, ^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, ^{121}I, ^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, ^{111}In, ^{140}La, ^{177}Lu, ^{54}Mn, ^{99}Mo, ^{32}P, ^{103}Pd, ^{149}Pm, ^{142}Pr, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{105}Rh, ^{97}Ru,

^{35}S, ^{47}Sc, ^{75}Se, ^{153}Sm, ^{113}Sn, ^{117}Sn, ^{85}Sr, ^{99m}Tc, ^{201}Ti, ^{133}Xe, ^{90}Y, ^{69}Yb, ^{175}Yb, ^{65}Zn; позитронно-активные металлы; и магнитные ионы металлов.

[00299] Антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, также может быть конъюгировано со вторым антителом с образованием гетероконъюгата антитела.

[00300] Связывающий LAIR-1 агент, как описано в данном документе, может быть прикреплен к твердой подложке. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, как описано в данном документе, прикреплено к твердой подложке. Такие твердые подложки включают, но не ограничиваются этим, стекло, целлюлозу, полиакриламид, нейлон, полистирол, поливинилхлорид или полипропилен. В некоторых вариантах осуществления в иммуноанализе используют иммобилизованное антитело к LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления для очистки антигена-мишени используют иммобилизованное антитело к LAIR-1.

[00301] В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, используется в иммуноанализе. Иммуноанализы известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, ELISA, ППР (например, Biacore), FACS и иммуногистохимию (ИГХ). В некоторых вариантах осуществления антитело к LAIR-1, описанное в данном документе, используется на образце ткани или образце опухоли.

IV. Связывающие MARCO агенты

[00302] Аминокислотная (АК) последовательность MARCO человека (UniProtKB No. Q9UEW3) представлена в данном документе как SEQ ID NO:154. Используемая в данном документе ссылка на положение аминокислот в этих белках относится к нумерации аминокислотных последовательностей, включая сигнальную последовательность.

[00303] MARCO представляет собой однопроходный трансмембранный белок типа II с расчетной молекулярной массой приблизительно 44 кДа. Как охарактеризовано в UniProtKB, MARCO человека представляет собой белок из 520 аминокислот (АК) — цитоплазматическая область представляет собой 1-43, сигнальный и якорный трансмембранный домен представляет собой 44-64 АК, а внеклеточный домен представляет собой АК 65-520. Во внеклеточном домене имеется коллаген-подобный домен - АК 147-419 и домен SRCR (богатый цистеином рецептор-мусорщик) - АК 424-519. MARCO экспрессируется на макрофагах, включая опухоль-ассоциированные макрофаги.

[00304] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент связывает MARCO или фрагмент MARCO. В некоторых вариантах осуществления фрагмент MARCO содержит внеклеточный домен. В некоторых вариантах осуществления фрагмент MARCO

содержит коллаген-подобный домен. В некоторых вариантах осуществления фрагмент MARCO содержит домен SRCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен MARCO человека содержит аминокислоты 65-520 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления коллаген-подобный домен MARCO человека содержит аминокислоты 147-419 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления домен SRCR MARCO человека содержит аминокислоты 424-519 SEQ ID NO:154. В некоторых вариантах осуществления фрагмент MARCO человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:155. В некоторых вариантах осуществления фрагмент MARCO человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:156.

[00305] Понятно, что области и/или домены MARCO могут быть определены специалистами в данной области техники по-разному, поэтому N-концевые аминокислоты и C-концевые аминокислоты любого домена или области MARCO могут отличаться на 1, 2, 3, 4, 5 или более аминокислотных остатков.

[00306] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой рекомбинантное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG2 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь каппа. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой цепи каппа. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой каппа-цепи

человека. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит константную область легкой цепи лямбда. В некоторых вариантах реализации антитело содержит константную область лямбда легкой цепи человека.

[00307] В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 6D8, 10G4 или 15A3 на основании определения Kabat. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 6D8, 10G4 или 15A3 на основании определения Chothia. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 6D8, 10G4 или 15A3 на основании определения AbM. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 6D8, 10G4 или 15A3 на основании определения IMGT. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 6D8, 10G4 или 15A3 на основании определения Contact. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO, описанное в данном документе, содержит шесть CDR антитела 6D8, 10G4 или 15A3 на основе иллюстративного определения.

[00308] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой антитело к MARCO, которое содержит одну, две, три, четыре, пять и/или шесть CDR любого из антител к MARCO, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 8, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 9, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 9. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 10, и/или (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую одну, две и/или три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 10. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 8, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 8. В некоторых вариантах осуществления

антитело к MARCO содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 9, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 9. В некоторых вариантах осуществления антитело к MARCO содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три CDR вариабельной области тяжелой цепи из таблицы 10, и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую три CDR вариабельной области легкой цепи из таблицы 10.

Таблица 8: Последовательности антител к MARCO 6D8

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)	GFSLTNY (SEQ ID NO:184)	GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178)	NYAIS (SEQ ID NO:187)	TNYAIS (SEQ ID NO:188)
CDR2 VH	VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)	WTGGG (SEQ ID NO:185)	VIWTGGGTN (SEQ ID NO:186)	VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179)	WLGVIWTGGGTN (SEQ ID NO:189)
CDR3 VH	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180)	ARNSGDWYFD (SEQ ID NO:190)
CDR1 VL	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)	KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181)	LYSSNQKNYLAWY (SEQ ID NO:191)
CDR2 VL	WASTRES (SEQ ID NO:182)	WASTRES (SEQ ID NO:182)	WASTRES (SEQ ID NO:182)	WASTRES (SEQ ID NO:182)	LLIYWASTRE (SEQ ID NO:192)
CDR3 VL	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183)	QQYYDYPP (SEQ ID NO:193)
Вариабельная область тяжелой цепи 6D8 (SEQ ID NO:160) QVQLKESGPGLVAPSQSLSIACTVSGFSLTNYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNYNSTLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCARNSGDWYFDVWGPGTTVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 6D8 (SEQ ID NO:161) DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPHLLIYWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYDYPPTFGSGTKLEIK					

Таблица 9: Последовательности антител к MARCO 10G4

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GFSLSSYPIS	GFSLSSY	GFSLSSYPIS	SYPIS	SSYPIS

	(SEQ ID NO:194)	(SEQ ID NO:200)	(SEQ ID NO:194)	(SEQ ID NO:202)	(SEQ ID NO:203)
CDR2 VH	IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195)	WTGGG (SEQ ID NO:185)	IIWTGGGTN (SEQ ID NO:201)	IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195)	WLGIIWTGGGTN (SEQ ID NO:204)
CDR3 VH	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196)	ASQNWDVNSALD (SEQ ID NO:205)
CDR1 VL	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197)	YSNLAWY (SEQ ID NO:206)
CDR2 VL	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	TATNLAD (SEQ ID NO:198)	LLVYTATNLA (SEQ ID NO:207)
CDR3 VL	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199)	QHFWNAPW (SEQ ID NO:208)
Вариабельная область тяжелой цепи 10G4 (SEQ ID NO:162) QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCASQNWDVNSALDYWGQGTSVTVSS					
Вариабельная область легкой цепи 10G4 (SEQ ID NO:163) DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYTATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLRINRLQSEDFGNYYCQHFWNAPWTFGGGTKLEIK					

Таблица 10: Последовательности антител к MARCO 15A3

	Иллюстративные	Chothia	AbM	Kabat	Контакт
CDR1 VH	GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)	GYSFTDY (SEQ ID NO:215)	GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209)	DYNMY (SEQ ID NO:218)	TDYNMY (SEQ ID NO:219)
CDR2 VH	YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210)	DPYNGG (SEQ ID NO:216)	YIDPYNGGTS (SEQ ID NO:217)	YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210)	WIGYIDPYNGGTS (SEQ ID NO:220)
CDR3 VH	LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)	LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)	LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)	LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211)	ARLRSPYDYDRGDYVMD (SEQ ID NO:221)
CDR1 VL	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212)	STSGYTYMHWY (SEQ ID NO:222)
CDR2 VL	LASNLES	LASNLES	LASNLES	LASNLES	LLIYLASNLE

	(SEQ ID NO:213)	(SEQ ID NO:213)	(SEQ ID NO:213)	(SEQ ID NO:213)	(SEQ ID NO:223)
CDR3 VL	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPLT (SEQ ID NO:214)	QHSRELPL (SEQ ID NO:224)
Вариабельная область тяжелой цепи 15A3 (SEQ ID NO:164) EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTSY NQKFKGKATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDYDRGDYVMDYWGQGTSVT VSS					
Вариабельная область легкой цепи 15A3 (SEQ ID NO:165) DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLELK					

[00309] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 6D8, его гуманизированной версии или его вариантов. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 6D8. В других вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 6D8. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 6D8.

[00310] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой

цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNY (SEQ ID NO:184), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WTGGG (SEQ ID NO:185), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTN (SEQ ID NO:186), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NYAIS (SEQ ID NO:187), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TNYAIS (SEQ ID NO:188), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WLGVIWTGGGTN (SEQ ID NO:189), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARNSGDWYFD (SEQ ID NO:190), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LYSSNQKNYLAWY (SEQ ID NO:191), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность LLIYWASTRE (SEQ ID NO:192), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPP (SEQ ID NO:193).

[00311] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNY (SEQ ID NO:184), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WTGGG (SEQ ID NO:185), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTN (SEQ ID NO:186), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи,

включающую аминокислотную последовательность NYAIS (SEQ ID NO:187), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TNYAIS (SEQ ID NO:188), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WLGVIWTGGGTN (SEQ ID NO:189), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARNSGDWYFD (SEQ ID NO:190), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LYSSNQKNYLAWY (SEQ ID NO:191), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYWASTRE (SEQ ID NO:192), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPP (SEQ ID NO:193).

[00312] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую

аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLTNYAIS (SEQ ID NO:178), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность VIWTGGGTNYNSTLKS (SEQ ID NO:179), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность NSGDWYFDV (SEQ ID NO:180), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KSSQSLLYSSNQKNYLA (SEQ ID NO:181), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность WASTRES (SEQ ID NO:182), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYYDYPPT (SEQ ID NO:183).

[00313] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161.

[00314] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит

вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161.

[00315] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:167, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:169. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:167, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:169. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:167, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:169. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169.

[00316] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет

собой антитело 6D8. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой гуманизированную версию антитела 6D8. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой вариант антитела 6D8 или вариант гуманизированного антитела 6D8.

[00317] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 10G4, его гуманизированной версии или его. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 10G4. В других вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 10G4. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 10G4.

[00318] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSY (SEQ ID NO:200), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WTGGG (SEQ ID NO:185), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID

NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTN (SEQ ID NO:201), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SYPIS (SEQ ID NO:202), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SSYPIS (SEQ ID NO:203), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WLGIIWTGGGTN (SEQ ID NO:204), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ASQNWDVNSALD (SEQ ID NO:205), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность YSNLAWY (SEQ ID NO:206), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLVYTATNLA (SEQ ID NO:207), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPW (SEQ ID NO:208).

[00319] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSY (SEQ ID NO:200), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WTGGG (SEQ ID NO:185), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTN (SEQ ID NO:201), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SYPIS (SEQ ID NO:202), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197),

CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199); или (e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SSYPIS (SEQ ID NO:203), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WLGIIWTGGGTN (SEQ ID NO:204), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ASQNWDVNSALD (SEQ ID NO:205), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность YSNLAWY (SEQ ID NO:206), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLVYTATNLA (SEQ ID NO:207), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPW (SEQ ID NO:208).

[00320] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2

вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFSLSSYPIS (SEQ ID NO:194), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность IIWTGGGTNYNSALKS (SEQ ID NO:195), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность QNWDVNSALDY (SEQ ID NO:196), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASENIYSNLA (SEQ ID NO:197), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TATNLAD (SEQ ID NO:198), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWNAPWT (SEQ ID NO:199).

[00321] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163.

[00322] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область

тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163.

[00323] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:171, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:173. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:171, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:173. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:171, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:173. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:171, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173.

[00324] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой антитело 10G4. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой гуманизированную версию антитела 10G4. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой вариант антитела 10G4 или вариант гуманизированного антитела 10G4.

[00325] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит

CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 15A3, его гуманизированной версии или его варианта. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи из антитела 15A3. В других вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 15A3. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, CDR2 вариабельной области легкой цепи и CDR3 вариабельной области легкой цепи из антитела 15A3.

[00326] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO: 213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); (b) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDY (SEQ ID NO:215), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DPYNGG (SEQ ID NO:216), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотная последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO: 213) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); (c) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ

ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTS (SEQ ID NO:217), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO: 213) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); (d) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DYNMY (SEQ ID NO:218), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO: 213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); или (e) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TDYNMY (SEQ ID NO:219), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WIGYIDPYNGGTS (SEQ ID NO:220), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARLRSPYDYDRGDYVMD (SEQ ID NO:221), CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность STSGYTYMHWY (SEQ ID NO:222), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYLASNLE (SEQ ID NO:223), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPL (SEQ ID NO:224).

[00327] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDY (SEQ ID NO:215), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DPYNGG (SEQ ID NO:216), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); (c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTS (SEQ ID NO:217), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); (d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DYNMY (SEQ ID NO:218), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214); или (e) вариабельную

область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность TDYNMY (SEQ ID NO:219), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность WIGYIDPYNGGTS (SEQ ID NO:220), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ARLRSPYDYDRGDYVMD (SEQ ID NO:221), и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность STSGYTYMHWY (SEQ ID NO:222), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LLIYLASNLE (SEQ ID NO:223), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPL (SEQ ID NO:224).

[00328] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и/или (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213) и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214). В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит: (a)

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYSFTDYNMY (SEQ ID NO:209), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:210), CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность LRSPYDYDRGDYVMDY (SEQ ID NO:211), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASKSVSTSGYTYMH (SEQ ID NO:212), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASNLES (SEQ ID NO:213), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHSRELPLT (SEQ ID NO:214).

[00329] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165.

[00330] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах

осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164, и вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165.

[00331] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:175, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:177. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:175, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:177. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:175, и легкую цепь, имеющую по меньшей мере 95% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:177. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:175, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:177.

[00332] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой антитело 15A3. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой гуманизированную версию антитела 15A3. В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент представляет собой вариант антитела 15A3 или вариант гуманизированного антитела 15A3.

[00333] В некоторых вариантах осуществления связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, содержит обнаруживаемый фрагмент. Обнаруживаемые фрагменты, также называемые обнаруживаемыми метками или детектируемыми метками, известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления обнаруживаемый фрагмент представляет собой флуоресцентную метку,

биолюминесцентную метку, хемилюминесцентную метку, фермент, небольшую молекулу, радиоизотоп или коллоидное золото. В некоторых вариантах осуществления обнаруживаемый фрагмент представляет собой флуоресцентную метку.

[00334] В некоторых вариантах осуществления связывающие MARCO агенты, описанные в данном документе, используются в способах обнаружения MARCO в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления способ обнаружения MARCO в биологическом образце включает: (a) приведение биологического образца в контакт со связывающим MARCO агентом, описанным в данном документе; и (b) обнаружение связывания между связывающим агентом и MARCO в образце. В некоторых вариантах осуществления в способе используется проточная цитометрия, иммуногистохимия (ИГХ), вестерн-блоттинг, ELISA или масс-спектрометрия. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец, замороженный образец или фиксированный в формалине и залитый парафином образец. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец ткани, биоптат ткани, клеточный осадок, образец крови или плевральный выпот.

V. Полинуклеотиды, векторы и клетки

[00335] В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает полинуклеотиды, содержащие полинуклеотиды, кодирующие полипептид (например, связывающий LAIR-1 агент или связывающий MARCO агент), описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретение охватывает один или более полинуклеотидов, которые кодируют связывающий агент (например, связывающий LAIR-1 агент или связывающий MARCO агент), описанный в данном документе. Термин «полинуклеотиды, кодирующие полипептид» охватывает полинуклеотид, который включает только кодирующие последовательности для полипептида, а также полинуклеотид, который включает дополнительные кодирующие и/или некодирующие последовательности. Полинуклеотиды по настоящему изобретению могут быть в форме РНК или в форме ДНК. ДНК включает кДНК, геномную ДНК и синтетическую ДНК; и может быть двухцепочечной или одноцепочечной, и если одноцепочечная может быть кодирующей цепью или некодирующей (антисмысловой) цепью.

[00336] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В

некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, и полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи связывающего LAIR-1 агента.

[00337] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и/или легкую цепь связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий легкую цепь связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь связывающего LAIR-1 агента.

[00338] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи связывающего MARCO агента, описанного в данном документе, и полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи связывающего MARCO агента.

[00339] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и/или легкую цепь связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий легкую цепь связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь связывающего MARCO агента, описанного в

данном документе, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь связывающего MARCO агента.

[00340] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:115-140.

[00341] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий более одной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO:115-132. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

[00342] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий более одной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO:133-140. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:133, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:135. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:137, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:139. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140.

[00343] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:160-177.

[00344] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий более одной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO:160-165. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165.

[00345] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий более одной аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO:166-177. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:166, и (ii) полипептид,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:168. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:170, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:172. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:171, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:173. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:174, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:176. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, кодирующий (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:175, и (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:177.

[00346] Настоящее изобретение также обеспечивает варианты полинуклеотидов, описанных в данном документе, где вариант кодирует, например, фрагменты, аналоги и/или производные полипептида. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полинуклеотиду, включающему полинуклеотид, нуклеотидная последовательность которого на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, а в некоторых вариантах осуществления, на по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или на по меньшей мере 99% идентична полинуклеотиду, кодирующему описанный в данном документе полипептид.

[00347] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, нуклеотидная последовательность которого на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, а в некоторых вариантах осуществления, на по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или на по меньшей мере 99% идентична полинуклеотиду, кодирующему аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:115-140. Также предложен полинуклеотид, который содержит полинуклеотид, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:115-140. В некоторых вариантах осуществления гибридизация проводится в условиях высокой жесткости, как известно специалистам в данной области техники.

[00348] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид, нуклеотидная последовательность которого на по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, а в некоторых вариантах осуществления, на по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или на по меньшей мере 99% идентична полинуклеотиду, кодирующему аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:160-177. Также предложен полинуклеотид, который содержит полинуклеотид, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO:160-177. В некоторых вариантах осуществления гибридизация проводится в условиях высокой жесткости, как известно специалистам в данной области техники.

[00349] Используемая в данном документе фраза «полинуклеотид, имеющий нуклеотидную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную полинуклеотидной последовательности» означает, что нуклеотидная последовательность полинуклеотида идентична эталонной последовательности, за исключением того, что полинуклеотидная последовательность может включать до пяти точечных мутаций на каждые 100 нуклеотидов эталонной нуклеотидной последовательности. Другими словами, для получения полинуклеотида, имеющего нуклеотидную последовательность, по меньшей мере, на 95% идентичную эталонной нуклеотидной последовательности, до 5% нуклеотидов в эталонной последовательности могут быть удалены или заменены другим нуклеотидом, или количество нуклеотидов до 5% всех нуклеотидов в эталонной последовательности могут быть вставлены в эталонную последовательность. Специалистам в данной области техники понятно, что соответствующие расчеты могут быть сделаны для других формулировок о «% идентичности», например, 90% идентичности или 85% идентичности. Мутации эталонной последовательности могут происходить в 5'- или 3'-концевых положениях эталонной нуклеотидной последовательности или в любом месте между этими концевыми положениями, с введением либо индивидуально среди нуклеотидов в эталонной последовательности, либо в одной или более смежных группах в эталонной последовательности.

[00350] Полинуклеотидные варианты могут содержать изменения в кодирующих областях, некодирующих областях или в обоих типах областей. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида содержит изменения, которые приводят к молчащим заменам, добавлениям или делециям, но не изменяют свойства или активности кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида содержит молчащие замены, которые не приводят к изменению

аминокислотной последовательности полипептида (из-за вырожденности генетического кода). В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида содержит один или более мутантных кодонов, содержащих одну или более (например, 1, 2 или 3) замен в кодоне, которые изменяют аминокислоту, кодируемую этим кодоном. Способы введения одной или более замен в кодон известны в данной области техники, включая, помимо прочего, ПЦР-мутагенез и сайт-направленный мутагенез. Варианты полинуклеотидов могут быть получены по разным причинам, например, для оптимизации экспрессии кодонов для конкретного хозяина (например, замена кодонов в мРНК человека на кодоны, предпочтительные для бактериального хозяина, такого как *E. coli*). В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида содержит по меньшей мере одну молчащую мутацию в некодирующей или кодирующей области последовательности.

[00351] В некоторых вариантах осуществления получают вариант полинуклеотида для модулирования или изменения экспрессии (или уровней экспрессии) кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления получают вариант полинуклеотида для увеличения экспрессии кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления получают вариант полинуклеотида для снижения экспрессии кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида имеет повышенную экспрессию кодируемого полипептида по сравнению с исходной полинуклеотидной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида имеет сниженную экспрессию кодируемого полипептида по сравнению с исходной полинуклеотидной последовательностью.

[00352] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит кодирующую последовательность полипептида, слитую в той же рамке считывания с полинуклеотидом, который способствует экспрессии и секреции полипептида из клетки-хозяина. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, который способствует экспрессии и секреции, представляет собой лидерную последовательность, которая функционирует как секреторная последовательность для контроля транспорта полипептида. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет лидерную последовательность, расщепленную клеткой-хозяином с образованием «зрелой» формы полипептида.

[00353] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит кодирующую последовательность полипептида, слитую в той же рамке считывания с последовательностью маркера или метки. Например, в некоторых вариантах осуществления маркерная последовательность представляет собой гексагистидиновую метку (HIS-метка; SEQ ID NO:153), которая позволяет эффективно очищать полипептид, слитый с маркером. В некоторых вариантах осуществления маркерная последовательность

представляет собой гемагглютининовую (HA) метку, полученную из белка гемагглютинина гриппа, когда используется хозяин-млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления маркерная последовательность представляет собой метку FLAG™. В некоторых вариантах осуществления маркер можно использовать в комбинации с другими маркерами или метками.

[00354] В некоторых вариантах осуществления выделяют полинуклеотид. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является по существу чистым.

[00355] Также предложены векторы, содержащие любой из описанных в данном документе полинуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, который является частью связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит первый полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, и второй полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела к LAIR, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к LAIR, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к LAIR, описанного в данном документе.

[00356] В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, который является частью связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления

вектор содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит первый полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, и второй полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе.

[00357] Предложены клетки, содержащие любой из описанных в данном документе полинуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид, который является частью связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, и второй полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела к LAIR, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к LAIR, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и второй полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к LAIR, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и легкую цепь антитела к LAIR, описанного в

данном документе.

[00358] В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих полипептид, который является частью связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более полинуклеотидов, кодирующих антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи, и второй полинуклеотид, кодирующий вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один полинуклеотид, кодирующий вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь, и второй полинуклеотид, кодирующий легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь и легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе.

[00359] Кроме того, предложены клетки, содержащие описанные в данном документе векторы. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более векторов, экспрессирующих связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более векторов, экспрессирующих полипептид, который является частью связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более векторов, экспрессирующих антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит вектор, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, экспрессирующий описанную в данном

документе вариабельную область тяжелой цепи, и второй вектор, экспрессирующий описанную в данном документе вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один вектор, экспрессирующий вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, экспрессирующий тяжелую цепь антитела к LAIR-1, описанного в данном документе, и второй вектор, экспрессирующий легкую цепь антитела к LAIR-1, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один вектор, экспрессирующий тяжелую цепь и легкую цепь антитела к LAIR-1, описанного в данном документе.

[00360] В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более векторов, экспрессирующих связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более векторов, экспрессирующих полипептид, который является частью связывающего MARCO агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один или более векторов, экспрессирующих антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит вектор, кодирующий связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, экспрессирующий описанную в данном документе вариабельную область тяжелой цепи, и второй вектор, экспрессирующий описанную в данном документе вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один вектор, экспрессирующий вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, экспрессирующий тяжелую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе, и второй вектор, экспрессирующий легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит один вектор, экспрессирующий тяжелую цепь и легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе.

[00361] В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует антитело к LAIR-1, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует антитело, выбранное из группы, состоящей из: 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, Hz62G10.v1, 108D10, и 43H2. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой прокариотическую клетку. В

некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой эукариотическую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка выделена. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой гибридому. В некоторых вариантах осуществления гибридома продуцирует антитело, выбранное из группы, состоящей из: 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D12, 61H4, 62G10, Hz62G10.v1, 108D10, и 43H2.

[00362] В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует связывающий MARCO агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует антитело к MARCO, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка продуцирует антитело, выбранное из группы, состоящей из: 6D8, 10G4 и 15A3. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой прокариотическую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой эукариотическую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка выделена. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой гибридому. В некоторых вариантах осуществления гибридома продуцирует антитело, выбранное из группы, состоящей из: 6D8, 10G4 и 15A3.

VI. Способы получения связывающих агентов

[00363] В описании представлены способы получения связывающих LAIR-1 агентов и связывающих MARCO агентов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает получение клетки, содержащей связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, культивирование клетки в условиях, обеспечивающих экспрессию связывающего агента, и выделение связывающего агента. В некоторых вариантах осуществления способ включает получение клетки, содержащей один или более полипептидов, кодирующих связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, культивирование клетки в условиях, обеспечивающих экспрессию связывающего агента, и выделение связывающего агента. В некоторых вариантах осуществления способ включает получение клетки, содержащей тяжелую цепь и легкую цепь антитела к LAIR-1, описанного в данном документе, культивирование клетки в условиях, обеспечивающих экспрессию антитела, и выделение антитела. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает очистку связывающего агента или антитела. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает составление связывающего агента или антитела в виде фармацевтической композиции (например, стерильной фармацевтической композиции).

[00364] В некоторых вариантах осуществления способ включает получение клетки, содержащей связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, культивирование клетки в условиях, обеспечивающих экспрессию связывающего агента, и выделение связывающего агента. В некоторых вариантах осуществления способ включает получение клетки, содержащей один или более полипептидов, кодирующих связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, культивирование клетки в условиях, обеспечивающих экспрессию связывающего агента, и выделение связывающего агента. В некоторых вариантах осуществления способ включает получение клетки, содержащей тяжелую цепь и легкую цепь антитела к MARCO, описанного в данном документе, культивирование клетки в условиях, обеспечивающих экспрессию антитела, и выделение антитела. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает очистку связывающего агента или антитела. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает составление связывающего агента или антитела в виде фармацевтической композиции.

[00365] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, транзиентно трансфицируют в клетку. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, стабильно трансфицируют в клетку. В некоторых вариантах осуществления вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, транзиентно трансфицируют в клетку. В некоторых вариантах осуществления вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, стабильно трансфицируют в клетку.

[00366] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, транзиентно трансфицируют в клетку. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, стабильно трансфицируют в клетку. В некоторых вариантах осуществления вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, транзиенто трансфицируют в клетку. В некоторых вариантах осуществления вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий связывающий MARCO агент, описанный в данном документе, стабильно трансфицируют в клетку.

[00367] В некоторых вариантах осуществления клетка, используемая для получения связывающего LAIR-1 агента или связывающего MARCO агента, представляет собой бактериальную клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка, используемая для

получения связывающего LAIR-1 агента или связывающего MARCO агента, представляет собой клетку дрожжей. В некоторых вариантах осуществления клетка, используемая для получения связывающего LAIR-1 агента или связывающего MARCO агента, представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка, используемая для получения связывающего LAIR-1 агента или связывающего MARCO агента, представляет собой клетку CHO. В других вариантах осуществления клетка, используемая для получения связывающего LAIR-1 агента или связывающего MARCO агента, представляет собой клетку HEK-293.

VII. Способы применения и фармацевтические композиции

[00368] Связывающие LAIR-1 агенты по данному изобретению применимы в различных областях применения, включая, но не ограничиваясь ими, методы терапевтического лечения, такие как лечение злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления способы терапевтического лечения включают иммунотерапию злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент применим для активации, стимуляции, увеличения и/или усиления иммунного ответа на злокачественное новообразование или раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент применим для активации, стимуляции, увеличения и/или усиления иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки. Указанные способы применения могут представлять собой *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo* способы.

[00369] В настоящем изобретении предложены способы нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой коллагеном активности LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или

блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии активности миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии NK-клеток или активности NK-клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клеток или активности Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном: (i) восстанавливает сигнальную активность FcR в миелоидных клетках; (ii) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов миелоидными клетками; и/или (iii) восстанавливает пролиферацию и/или активность иммунных клеток (например, Т-клеток). В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой моноцит. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой макрофаг. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой дендритную клетку. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой APC.

[00370] В настоящем изобретении предложены способы нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой MARCO активности LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидных клеток.

В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии активности миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии NK-клеток или активности NK-клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе, при этом способ приводит к нарушению, ингибированию, или блокированию индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клеток или активности Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO: (i) восстанавливает сигнальную активность FcR в миелоидных клетках; (ii) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов миелоидными клетками; и/или (iii) восстанавливает пролиферацию и/или активность иммунных клеток (например, Т-клеток). В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой моноцит. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой макрофаг. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой дендритную клетку. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой APC.

[00371] В настоящем изобретении предложены способы нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 в смеси клеток включает приведение смеси клеток в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе.

[00372] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой коллагеном активности LAIR-1 в смеси клеток включает приведение клетки в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения и/или ингибирования сигналинга LAIR-1 в клетке включает приведение клетки в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-

1 супрессии миелоидных клеток включает приведение миелоидной клетки в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии активности миелоидных клеток включает приведение клетки в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой моноцит, макрофаг, дендритную клетку или APC.

[00373] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии естественных клеток-киллеров или активности естественных клеток-киллеров включает приведение естественных клеток-киллеров в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клетки или активности Т-клетки включает приведение Т-клетки в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой цитотоксическую Т-клетку (CTL). В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности миелоидных супрессорных клеток (MDSC) включает приведение MDSC в контакт со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности регуляторной Т-клетки (Treg) включает приведение в контакт регуляторной Т-клетки со связывающим LAIR-1 агентом, описанным в данном документе.

[00374] В настоящем изобретении предложены способы нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном, MARCO и/или COLEC12 у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе.

[00375] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой коллагеном активности LAIR-1 у субъекта включает введение

субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидных клеток у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии активности миелоидных клеток у субъекта включает введение субъекту эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидных клеток или активности миелоидных клеток у субъекта (i) восстанавливает активность FcR в миелоидных клетках; (ii) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов миелоидными клетками; и/или (iii) восстанавливает пролиферацию и/или активность иммунных клеток (например, Т-клеток). В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой моноцит. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой макрофаг. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой дендритную клетку. В некоторых вариантах осуществления миелоидная клетка представляет собой APC.

[00376] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии естественных клеток-киллеров или активности естественных клеток-киллеров у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клеток или активности Т-клеток у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данного документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой цитотоксическую Т-клетку (CTL). В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой опухоль-ассоциированную Т-клетку.

[00377] В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности MDSC у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ нарушения, ингибирования или блокирования активности регуляторных Т-клеток (Treg) у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента,

описанного в данном документе.

[00378] В настоящем изобретении предложены способы активации иммунного ответа у субъекта с использованием связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы стимуляции иммунного ответа у субъекта с использованием связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы увеличения иммунного ответа у субъекта с использованием связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы усиления иммунного ответа у субъекта с использованием связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления активация, стимулирование, увеличение и/или усиление иммунного ответа включает стимуляцию миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления активация, стимулирование, увеличение и/или усиление иммунного ответа включает стимуляцию моноцитов. В некоторых вариантах осуществления активация, стимулирование, увеличение и/или усиление иммунного ответа включает стимуляцию макрофагов. В некоторых вариантах осуществления активация, стимулирование, увеличение и/или усиление иммунного ответа включает стимуляцию дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления активация, стимулирование, увеличение и/или усиление иммунного ответа включает стимуляцию APC. В некоторых вариантах осуществления активация, стимуляция, повышение и/или усиление иммунного ответа включают повышение клеточноопосредованного иммунитета. В некоторых вариантах осуществления активация, стимуляция, повышение и/или усиление иммунного ответа включают повышение активности эффекторных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления данного изобретении активация, стимуляция, повышение и/или усиление иммунного ответа включают повышение CTL активности. В некоторых вариантах осуществления активация, стимуляция, повышение и/или усиление иммунного ответа включают ингибирование или снижение супрессивной активности Treg. В некоторых вариантах осуществления активация, стимуляция, повышение и/или усиление иммунного ответа включают ингибирование или снижение супрессивной активности МСК. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ является результатом антигенной стимуляции. В некоторых вариантах осуществления антигенная стимуляция представляет собой опухолевую клетку. В некоторых вариантах осуществления антигенная стимуляция представляет собой злокачественное новообразование.

[00379] В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования роста опухоли с использованием связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования роста опухоли включает приведение смеси клеток в контакт с связывающим LAIR-1 агентом *in vitro*. Например, иммортализованную клеточную линию или линию раковых клеток, смешанную с иммунными клетками (например, Т-клетками или миелоидными клетками), культивируют в среде, к которой добавляют тестируемый агент, связывающий LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выделяют из образца пациента, такого как, например, биопсия ткани, плевральный выпот или образец крови, смешивают с иммунными клетками (например, Т-клетками или миелоидными клетками) и культивируют в среде, к которой добавлен тестируемый агент, связывающий LAIR-1. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, в производстве или получении лекарственного препарата для ингибирования роста опухоли или опухолевой клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент повышает, стимулирует и/или усиливает активность эффекторных иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент ингибирует рост опухолевых клеток.

[00380] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования роста опухоли включает приведение опухоли и/или микроокружения опухоли в контакт с описанным в данном документе связывающим LAIR-1 агентом *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт опухоли и/или микроокружения опухоли со связывающим LAIR-1 агентом осуществляют на животной модели (например, на мышиной модели). В некоторых вариантах осуществления тестируемый агент можно вводить мышам с опухолями. В некоторых вариантах осуществления тестируемый агент представляет собой связывающий LAIR-1 агент, который связывает LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления тестируемый агент представляет собой суррогатное антитело, которое связывает LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления тестируемый агент представляет собой антитело к LAIR-1 мыши, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления тестируемый агент представляет собой антитело 43H2 к LAIR-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент увеличивает, стимулирует и/или усиливает активность иммунных клеток у мышей. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент ингибирует рост опухоли. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вызывает регрессию опухоли. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят одновременно или вскоре после введения опухолевых клеток животному для предотвращения роста опухоли («профилактическая модель»). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят после того, как опухоли выросли до

определенного размера или стали «пригодными» для лечения («терапевтическая модель»). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят трансгенному животному (например, трансгенной мыши), экспрессирующему LAIR-1 человека, при этом трансгенное животное имеет опухоль, полученную из клеток человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1 мыши, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 43H2 к LAIR-1 мыши.

[00381] В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования роста опухоли у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ увеличения или усиления иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ активации или усиления стойкого или долговременного иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ ингибирования рецидива опухоли или повторного роста опухоли у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ индуцирования стойкого или долговременного иммунитета, который ингибирует рецидив опухоли или повторный рост опухоли у субъекта, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе.

[00382] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает применение связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, в производстве или получении лекарственного препарата для ингибирования роста опухоли или опухолевой клетки.

[00383] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)), колоректальный рак (CRC), рак предстательной железы, рак кожи, меланому, рак желудка, рак кишечника, рак яичников, рак шейки матки и эндоцервикальный рак, рак желчевыводящих путей, рак матки, рак

эндометрия, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC)) или рак яичка. . В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль яичника. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль молочной железы. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль матки. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль или у субъекта была опухоль, которая была по меньшей мере частично удалена.

[00384] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления способ лечения злокачественного новообразования у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает LAIR-1 и ингибирует или уменьшает рост злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает клетки, экспрессирующие LAIR-1, усиливает иммунный ответ на злокачественное новообразование и ингибирует или уменьшает рост злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент связывает клетки, экспрессирующие LAIR-1, активирует миелоидные клетки, усиливает иммунный ответ на злокачественное новообразование и ингибирует или уменьшает рост злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется раковая опухоль. В некоторых вариантах осуществления субъекту удалили опухоль по меньшей мере частично.

[00385] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложено применение связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, при производстве или приготовлении лекарственного препарата для лечения злокачественного новообразования.

[00386] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, злокачественное новообразование представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)), колоректальный рак (CRC), рак предстательной железы, рак кожи, меланому, рак желудка, рак кишечника, рак яичников, рак шейки матки и эндоцервикальный рак, рак желчевыводящих путей, рак матки, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, мезотелиому, рак пищевода, рак печени, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC)) или рак яичка. . В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления

злокачественное новообразование представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак матки.

[00387] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой миелогенный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления миелогенный рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления миелогенный рак представляет собой хронический миелоидный лейкоз.

[00388] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластический синдром. Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой группу злокачественных новообразований, при которых незрелые клетки крови в костном мозге не созревают и, следовательно, не становятся здоровыми клетками крови. В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром развивается в ОМЛ.

[00389] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложены способы активации миелоидных клеток в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления способ активации миелоидных клеток в микроокружении опухоли у субъекта с опухолью включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой дендритные клетки. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой моноциты. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой макрофаги. В некоторых вариантах осуществления миелоидные клетки представляют собой APC.

[00390] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложены способы активации Т-клеток в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления способ активации Т-клеток в микроокружении опухоли у субъекта с опухолью включает введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой CTL. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой опухоль-ассоциированные Т-клетки.

[00391] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов способ представляет собой способ *in vitro*, включающий приведение клетки в контакт со

связывающим LAIR агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов способ представляет собой способ *in vivo*, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе.

[00392] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из: Hz47H1.v4, Hz62G10.v1, 47A1, 47H1, 57D12, 61H4, 62G10 и 108D10. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz47H1.v4.

[00393] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 47H1. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела Hz47H1.v4.

[00394] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26) или RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29) или AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой

цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30). В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRAGFFAY (SEQ ID NO:27), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLG (SEQ ID NO:28), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAE (SEQ ID NO:42), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPLT (SEQ ID NO:30).

[00395] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:117 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118.

[00396] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов

связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:119 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120.

[00397] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136.

[00398] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1, содержащее тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1, содержащее легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело к LAIR-1, содержащее тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 134 и легкую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 136.

[00399] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 47H1. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 47H1 (например, Hz47H1.v4). В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 47H1 или вариант гуманизированного антитела 47H1. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz47H1.v4.

[00400] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 47A1.

[00401] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов,

связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNTYAIH (SEQ ID NO:9), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRSKSTNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:10), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность ENWYYYALDY (SEQ ID NO:11), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASGNIHNYLT (SEQ ID NO:12), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность NAKTLED (SEQ ID NO:13), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QHFWSTPFT (SEQ ID NO:14).

[00402] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116.

[00403] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 47A1. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 47A1. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 47A1 или вариант гуманизированного антитела 47A1.

[00404] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 57D12.

[00405] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную

последовательность GYSFTSFGIS (SEQ ID NO:46), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность EIYPRSDNTFYNEKFKG (SEQ ID NO:47), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность HFGSSSFDY (SEQ ID NO:48), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SASSSVSSIYFH (SEQ ID NO:49), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность RASNLAS (SEQ ID NO:50), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQWSGYPLT (SEQ ID NO:51).

[00406] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122.

[00407] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 57D12. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 57D12. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 57D12 или вариант гуманизированного антитела 57D12.

[00408] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 61H4.

[00409] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GYTFTDYYYMN (SEQ ID NO:62), CDR2 вариабельной области

тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность YIYPNNGATSYNQKFKG (SEQ ID NO:63), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DGYSSNYYTMDY (SEQ ID NO:64), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QASQGTSINLN (SEQ ID NO:65), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность GASNLED (SEQ ID NO:66), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LQHTYLPYT (SEQ ID NO:67).

[00410] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124.

[00411] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 61H4. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 61H4. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 61H4 или вариант гуманизированного антитела 61H4.

[00412] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 62G10 или гуманизированной версии антитела 62G10, (например, Hz62G10.v1).

[00413] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNFATYYADSVKD

(SEQ ID NO:78), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GPYFDY (SEQ ID NO:79), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность LASQTIGTWLA (SEQ ID NO:80), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность AATSLAD (SEQ ID NO:29), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQLYSTPYT (SEQ ID NO:81).

[00414] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126.

[00415] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128.

[00416] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 62G10. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 62G10 (например, Hz62G10). В

некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 62G10 или вариант гуманизированного антитела 62G10. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело Hz62G10.v1.

[00417] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 108D10.

[00418] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFNINAMN (SEQ ID NO:25), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность RIRTKNNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO:88), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность DRYGGAMAY (SEQ ID NO:89), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASEDIYNRLA (SEQ ID NO:90), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SATSLET (SEQ ID NO:91), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность QQYWTIPYT (SEQ ID NO:92).

[00419] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов антитело к LAIR-1 содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130.

[00420] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 108D10. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой гуманизированную версию антитела 108D10. В некоторых вариантах

осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 108D10 или вариант гуманизированного антитела 108D10.

[00421] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов субъектом является человек.

[00422] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 вариабельной области легкой цепи антитела 43H2.

[00423] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, связывающий LAIR-1 агент содержит: (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GFTFSNYGIH (SEQ ID NO:99), CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SISPSGRSTYFRDSVKG (SEQ ID NO:100), и CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность GINYSSFDY (SEQ ID NO:101), и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность KASQNVGSHVD (SEQ ID NO:102), CDR2 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность TASNRYT (SEQ ID NO:103), и CDR3 вариабельной области легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность MQSNSYPPT (SEQ ID NO:104).

[00424] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит вариабельную область тяжелой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131 и вариабельную область легкой цепи с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент содержит полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:131 и полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132.

[00425] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой антитело 43H2. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент

представляет собой гуманизированную версию антитела 43H2. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент представляет собой вариант антитела 43H2 или вариант гуманизированного антитела 43H2.

[00426] Для лечения заболевания подходящая доза связывающего LAIR-1 агента по настоящему изобретению, зависит от подлежащего лечению нарушения или заболевания, степени тяжести и течения нарушения или заболевания, восприимчивости нарушения или заболевания, независимо от того, вводят ли агент в терапевтических или профилактических целях, предшествующей терапии, анамнеза пациента и т.д. Связывающий LAIR-1 агент можно вводить однократно или в течение серии обработок, продолжающихся от нескольких дней до нескольких месяцев, или до тех пор, пока не будет достигнуто излечение или не будет достигнуто уменьшение степени заболевания.

[00427] В некоторых вариантах дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет от 0,01 мкг/кг до 100 мг/кг массы тела, от 0,1 мкг/кг до 100 мг/кг массы тела, от 1 мкг/кг до 100 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг до 100 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг до 80 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг до 50 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг до 25 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг до 15 мг/кг массы тела, от 10 мг/кг до 100 мг/кг массы тела, от 10 мг/кг до 75 мг/кг массы тела массы тела или от 10 мг/кг до 50 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет от около 0,1 мг до около 20 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 0,5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 1 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 1,5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 2 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 2,5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 7,5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 10 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 12,5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления дозировка связывающего LAIR-1 агента составляет около 15 мг/кг массы тела.

[00428] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят один или более раз в день, еженедельно, ежемесячно или ежегодно. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят один раз в неделю, один раз в две

недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят один раз каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят один раз каждые четыре недели.

[00429] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов, способ включает введение связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом или лечебной терапией. При лечении двумя или более терапевтическими агентами часто применяют агенты, которые имеют разные механизмы действия, хотя это необязательно. Комбинированная терапия с применением агентов с разными механизмами действия может привести к аддитивным или синергетическим эффектам. Комбинированная терапия может позволить применять более низкую дозу каждого агента, чем та, которая применяется в монотерапии, тем самым снижая токсичные побочные эффекты и/или повышая терапевтический индекс агента(-ов). Комбинированная терапия может снизить вероятность развития резистентности к агенту.

[00430] В некоторых вариантах осуществления описанных способов комбинация связывающего LAIR-1 агента, описанного в данном документе, и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента приводит к аддитивным или синергическим результатам. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия приводит к увеличению терапевтического индекса связывающего LAIR-1 агента. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия приводит к повышению терапевтического индекса дополнительного(-ых) терапевтического(-их) агента(-ов). В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия приводит к снижению токсичности и/или побочных эффектов связывающего LAIR-1 агента. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия приводит к снижению токсичности и/или побочных эффектов дополнительного(-ых) терапевтического(-их) агента(-ов). В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение терапевтического агента, который влияет на иммунный ответ (например, усиливает или активирует ответ), и терапевтического агента, который влияет на (например, ингибирует или уничтожает) опухолевые/раковые клетки.

[00431] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов комбинированное лечение включает один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов

комбинированное лечение включает два или более дополнительных терапевтических агента.

[00432] Применимые классы терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, например, антитубулиновые агенты, ауристатины, вещества, связывающие малую бороздку ДНК, ингибиторы репликации ДНК, алкилирующие агенты (например, комплексы платины, такие как цисплатин, моно(платина), бис(платина) и трехъядерные комплексы платины и карбоплатин), антрациклины, антибиотики, антифолаты, антиметаболиты, химиотерапевтические сенсибилизаторы, дуокармицины, этопозиды, фторированные пиримидины, ионофоры, лекситропсины, нитрозомочевины, платинолы, пуриновые антиметаболиты, пуромицины, радиосенсибилизатор, стероиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы, алкалоиды барвинка и т. п. В некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент представляет собой алкилирующий агент, антиметаболит, антимитотическое средство, ингибитор топоизомеразы или ингибитор ангиогенеза.

[00433] Терапевтические агенты, которые можно вводить в комбинации со связывающими LAIR-1 агентами, описанными в данном документе, включают химиотерапевтические агенты. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ или лечение включает введение связывающего LAIR-1 агента по настоящему изобретению в сочетании с химиотерапевтическим агентом или в комбинации с коктейлем химиотерапевтических агентов.

[00434] Химиотерапевтические агенты, применимые в данном изобретении, включают, помимо прочего, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азаридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамид и триметилоломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин,

стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитозина арабинозид, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, 5-FU; андрогены, такие как калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; пополнители фолиевой кислоты, такие как фолиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL) и доцетаксел (TAXOTERE); хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; аналоги на основе платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; ибандронат; CPT 11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин (XELODA); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты, или производные любых из вышеперечисленных агентов.

[00435] Химиотерапевтические агенты также включают антигормональные агенты, действие которых состоит в регуляции или ингибировании действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (Фарестон); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и госерелин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из вышеперечисленных агентов.

[00436] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор топоизомеразы. Ингибиторы топоизомеразы представляют собой химиотерапевтические агенты, действующие на фермент топоизомеразу (например, топоизомеразу I или II). Ингибиторы топоизомеразы

включают, помимо прочего, доксорубицин HC1, даунорубицин цитрат, митоксантрон HC1, актиномицин D, этопозид, топотекан HC1, тенипозид (VM-26) и иринотекан, а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из них. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иринотекан.

[00437] В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический агент представляет собой антиметаболит. Антиметаболит представляет собой химическое вещество со структурой, подобной метаболиту, необходимому для нормальных биологических реакций, но достаточно отличному, чтобы препятствовать одной или большему количеству нормальных функций клеток, таким как клеточное деление. Антиметаболиты включают, помимо прочего, гемцитабин, фторурацил, капецитабин, метотрексат натрий, ралитрексед, пеметрексед, тегафур, цитозина арабинозид, тиогуанин, 5-азацитидин, 6-меркаптопурин, азатиоприн, 6-тиогуанин, пентостатин, флударабина фосфат и кладрибин, а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из них. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой гемцитабин.

[00438] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов химиотерапевтический агент представляет собой антимитотический агент, включая, помимо прочего, агенты, которые связывают тубулин. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой таксан. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой паклитаксел или доцетаксел, или фармацевтически приемлемые соль, кислоту или производное паклитаксела или доцетаксела. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения агент представляет собой паклитаксел (TAXOL), доцетаксел (TAXOTERE), альбумин-связывающий паклитаксел (nab-паклитаксел; ABRAXANE), DHA-паклитаксел или PG-паклитаксел. В определенных альтернативных вариантах осуществления антимитотический агент содержит алкалоид барвинка, такой как винкристин, винбластин, винорелбин или виндезин, или фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные. В некоторых вариантах осуществления антимитотический агент представляет собой ингибитор кинезина Eg5 или ингибитор митотической киназы, такой как Aurora A или Plkl. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой паклитаксел. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой наб-паклитаксел.

[00439] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов дополнительный терапевтический агент включает такой агент, как малая молекула.

Например, лечение может включать комбинированное введение связывающего LAIR-1 агента по настоящему изобретению с небольшой молекулой, которая действует как ингибитор опухоль-ассоциированных антигенов, включая, но не ограничиваясь ими, EGFR, HER2 (ErbB2) и/или VEGF. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент по настоящему изобретению вводят в комбинации с ингибитором протеинкиназ, выбранным из группы, состоящей из: гефитиниба (IRESSA), эрлотиниба (TARCEVA), сунитиниба (SUTENT), лапатиниба, вандетаниба (ZACTIMA), AEE788, CI-1033, цедираниба (RECENTIN), сорафениба (NEXAVAR) и пазопаниба (GW786034B). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает ингибитор mTOR.

[00440] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов дополнительный терапевтический агент включает биологическую молекулу, такую как антитело. Например, лечение может включать комбинированное введение связывающего LAIR-1 агента по настоящему изобретению с антителами против опухоль-ассоциированных антигенов, включая, но не ограничиваясь ими, антитела, которые связывают EGFR, HER2/ErbB2 и/или VEGF.

[00441] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, которое является ингибитором ангиогенеза (например, антитело к VEGF или рецептору VEGF). В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой бевацизумаб (AVASTIN), рамуцирумаб, трастузумаб (HERCEPTIN), пертузумаб (OMNITARG), панитумумаб (VECTIBIX), нимотузумаб, залутумумаб или цетуксимаб (ERBITUX).

[00442] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело, которое модулирует иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к CTLA-4 или антитело к TIGIT.

[00443] Кроме того, лечение описанным в данном документе связывающим LAIR-1 агентом может включать комбинированное лечение другими биологическими молекулами, такими как один или более цитокинов (например, лимфокинов, интерлейкинов, факторов некроза опухоли и/или факторов роста) или может сопровождаться хирургическим удалением опухолей, удалением раковых клеток или любой другой терапией, которую лечащий врач считает необходимой. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммунотерапевтическое средство.

[00444] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов связывающий LAIR-1 агент комбинируют с фактором роста, выбранным из группы, состоящей из: адреномедуллина (AM), ангиопоэтина (Ang), BMP, BDNF, EGF, эритропоэтина (EPO), FGF, GDNF, G-CSF, GM-CSF, GDF9, HGF, HDGF, IGF, фактора, стимулирующего миграцию, миостатина (GDF-8), NGF, нейротрофинов, PDGF, тромбопоэтина, TGF-a, TGF-β, TNF-a, VEGF, PIGF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, и IL-18.

[00445] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов дополнительный терапевтический агент представляет собой иммунотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), интерлейкина 3 (IL-3), интерлейкина 12 (IL-12), интерлейкина 1 (IL-1), интерлейкина 2 (IL-2), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), лиганда 4-1BB, антитела к CD3, антитела к CTLA-4, антитела к TIGIT, антитела к PD-1, антитела к PD-Ll, антитела к LAG-3, и антитела к TIM-3.

[00446] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов иммунотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из: модулятора активности PD-1, модулятора активности PD-L1, модулятора активности PD-L2, модулятора активности CTLA-4, модулятора активности CD28, модулятора активности CD80, модулятора активности CD86, модулятора активности 4-1BB, модулятора активности OX40, модулятора активности KIR, модулятора активности Tim-3, модулятора активности LAG3, модулятора активности CD27, модулятора активности CD40, модулятора активности GITR, модулятора активности TIGIT, модулятора активности CD20, модулятора активности CD96, модулятора активности IDO1, цитокина, хемокина, интерферона, интерлейкина, лимфокина, члена семейства факторов некроза опухолей (TNF) и иммуностимулирующего олигонуклеотида.

[00447] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов иммунотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из: антагониста PD-1, антагониста PD-L1, антагониста PD-L2., антагониста CTLA-4, антагониста CD80, антагониста CD86, антагониста KIR, антагониста Tim-3, антагониста LAG3, антагониста TIGIT, антагониста CD20, антагониста CD96 и/или антагониста IDO1.

[00448] В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов антагонист PD-1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, представляет

собой пембролизумаб (KEYTRUDA, MK-3475), пидилизумаб (CT-011), ниволумаб (OPDIVO, BMS-936558, MDX-1106), MEDI0680 (AMP-514), REGN2810, BGB-A317, PDR-001 или STI-A1110. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-1, описано в публикации PCT WO 2014/179664, например, антитело, идентифицируемое как APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 или APE1963, или антитело, содержащее области CDR любого из этих антител. В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой слитый белок, который содержит PD-L2, например, AMP-224. В других вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой пептидный ингибитор, например, AU P-12.

[00449] В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антитело, которое специфически связывает PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, представляет собой атезолизумаб (TECENTRIQ, RG7446, MPDL3280A), MEDI4736, BMS-936559 (MDX-1105), авелумаб (BAVENCIO, MSB0010718C), дурвалумаб (IMFINZI), KD033, часть антитела KD033 или STI-A1014. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает PD-L1, описано в публикации PCT WO 2014/055897, например, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, или Ab-55, или антитело, которое содержит области CDR любого из этих антител.

[00450] В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой антитело, которое специфически связывает CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает CTLA-4, представляет собой ипилимумаб (YERVOY) или тремелимумаб (CP-675,206). В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой слитый белок CTLA-4, например, KAHR-102.

[00451] В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG3 представляет собой антитело, которое специфически связывает LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает LAG3, представляет собой IMP701, IMP731, BMS-986016, LAG525 и GSK2831781. В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG3 включает растворимый рецептор LAG3, например, IMP321.

[00452] В некоторых вариантах осуществления антагонист KIR представляет собой антитело, которое специфически связывает KIR. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает KIR представляет собой лирилумаб.

[00453] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из: агониста CD28, агониста 4-1BB, агониста OX40, агониста CD27, агониста CD80, агониста CD86, агониста CD40 и агониста GITR.

[00454] В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 включает лиганд OX40 или его OX40-связывающую часть. Например, агонист OX40 может представлять собой

MEDI6383. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения агонист OX40 представляет собой антитело, которое специфически связывает OX40. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает OX40, представляет собой MEDI6469, MEDI0562 или MOXR0916 (RG7888). В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой вектор (например, вектор экспрессии или вирус, такой как аденовирус), способный экспрессировать лиганд OX40. В некоторых осуществления OX40-экспрессирующий вектор представляет собой тасаденотурев (DNX-2401).

[00455] В некоторых вариантах осуществления агонист 4-1BB (CD137) представляет собой связывающую молекулу, такую как антикалин. В некоторых вариантах осуществления антикалин представляет собой PRS-343. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения агонист 4-1BB представляет собой антитело, которое специфически связывает 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело, которое связывает 4-1BB, представляет собой PF-2566 (PF-05082566) или урелумаб (BMS-663513).

[00456] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения агонист CD27 представляет собой антитело, которое специфически связывает CD27. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает CD27, представляет собой варлилумаб (CDX-1127).

[00457] В некоторых вариантах осуществления агонист GITR содержит лиганд GITR или его связывающую GITR часть. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения агонист GITR представляет собой антитело, которое специфически связывает GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое связывает GITR, представляет собой TRX518, MK-4166 или INBRX-110.

[00458] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются этим, цитокины, такие как хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины и представителей семейства факторов некроза опухолей (TNF). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические агенты включают иммуностимулирующие олигонуклеотиды, такие как CpG-динуклеотиды.

[00459] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент включает, но не ограничивается ими, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2, антитела к CTLA-4, антитела к CD28, антитела к CD80, антитела к CD86, антитела к 4-1BB, антитела к OX40, антитела к KIR, антитела к Tim-3, антитела к LAG3, антитела к CD27, антитела к CD40, антитела к GITR антитела, антитела к TIGIT, антитела к CD20, антитела к CD96 или антитела к IDO1.

[00460] Следует понимать, что описанную в данном документе комбинацию связывающего LAIR-1 агента на основе вирусных эпитопов и по меньшей мере одного

дополнительного терапевтического агента можно вводить в любом порядке или одновременно. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят субъектам, которые ранее подвергались лечению терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент и второй терапевтический агент вводят по существу одновременно или параллельно. Например, субъекту можно давать связывающий LAIR-1 агент во время прохождения курса лечения вторым терапевтическим агентом (например, химиотерапевтическим агентом). В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят в течение 1 года после лечения вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят в течение 10, 8, 6, 4 или 2 месяцев после любого лечения вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят в течение 4, 3, 2 или 1 недели после любого лечения вторым терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент вводят в течение 5, 4, 3, 2 или 1 недели после любого лечения вторым терапевтическим агентом. Также очевидно, что два (или большее количество) агента или варианта лечения можно вводить субъекту в течение нескольких часов или минут (т. е. по существу одновременно).

[00461] В некоторых вариантах осуществления лечение связывающим LAIR-1 агентом может проводиться до, одновременно или после введения дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления комбинированное введение включает совместное введение либо в одном фармацевтическом составе, либо с использованием отдельных составов, либо последовательное введение в любом порядке, но, как обычно, в течение периода времени, когда все активные агенты могут проявлять свою биологическую активность. В некоторых вариантах осуществления получение агентов и/или схемы дозирования дополнительных терапевтических агентов осуществляются в соответствии с инструкциями производителей или определены эмпирическим путем квалифицированным практикующим врачом.

[00462] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело, выбранное из группы, состоящей из 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D11, 61H4, 62G10, Hz62G10.v1, 108D10 и 43H2. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело Hz47H1.v4. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антитело Hz62G10.v1.

[00463] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим связывающий LAIR-1 агент, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтическая композиция содержит антитело, выбранное из группы, состоящей из 47A1, 47H1, Hz47H1.v4, 57D11, 61H4, 62G10, Hz62G10.v1, 108D10 и 43H2, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело Hz47H1.v4 и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело Hz62G10.v1 и фармацевтически приемлемый носитель.

[00464] Составы готовят для хранения и применения путем объединения очищенного антитела или агента по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем (например, носителем или эксципиентом). В общем случае специалисты в данной области техники считают фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы неактивными ингредиентами состава или фармацевтической композиции.

[00465] Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, помимо прочего, нетоксичные буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; соли, такие как хлорид натрия; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты, такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид, гексаметония хлорид, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехин, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол; низкомолекулярные полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин или желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; углеводы, такие как моносахариды, дисахариды, глюкоза, манноза или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы с металлами, такие как Zn-белковые комплексы; и неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN или полиэтиленгликоль. (*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition,* 2012, Pharmaceutical Press, London.). В некоторых вариантах осуществления состав находится в форме водного раствора. В некоторых вариантах осуществления состав хранится в лиофилизированной или альтернативно высушенной форме.

[00466] Связывающие агенты по настоящему изобретению могут быть приготовлены в любой подходящей форме для доставки в клетку/ткань-мишень. В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент может быть приготовлен в виде липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, альбуминовой микросферы, микроэмульсии, наночастицы, нанокапсулы или макроэмульсии.

[00467] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент составлен с липосомами. Способы получения липосом известны специалистам в данной области техники. Например, некоторые липосомы могут быть получены путем обращенно-фазового выпаривания с липидной композицией, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и PEG-дериватизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE).

[00468] В некоторых вариантах осуществления связывающий LAIR-1 агент составляют в виде препарата с замедленным высвобождением. Пригодные примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие агент, при этом матрицы находятся в виде формованных изделий (например, пленок или микрокапсул). Матрицы с замедленным высвобождением включают, помимо прочего, полиэфиры, гидрогели, такие как поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и 7 этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида), ацетат сахарозы, изобутират и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

[00469] Фармацевтические композиции или составы по настоящему изобретению можно вводить любым количеством способов либо для местного, либо для системного лечения. Введение может быть местным с помощью эпидермальных или трансдермальных пластырей, мазей, лосьонов, кремов, гелей, капель, суппозиториев, спреев, жидкостей и порошков; легочным путем вдыхания или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера, интратрахеально и интраназально; пероральным; или парентеральным, включая внутривенное, внутриартериальное, внутриопухолевое, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное (например, путем инъекции или инфузии) или внутричерепное (например, интратекальное или интравентрикулярное).

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Создание антител к LAIR-1

[00470] Антитела к LAIR-1 были получены с использованием внеклеточного домена LAIR-1 человека в качестве иммуногена. Были созданы и экспрессированы в клетках млекопитающих рекомбинантные конструкции, содержащие внеклеточную область LAIR-1 человека (АК 22-165 SEQ ID NO:1) и LAIR-1 яванского макака (АК 22-165 SEQ ID NO:5).

Мышей иммунизировали белками LAIR-1-ВКД и несколько раз ревакцинировали, чтобы индуцировать образование высоких титров. У иммунизированных мышей отбирали кровь и определяли титры антител с помощью ELISA и FACS. Суспензии отдельных клеток лимфоцитов получали из селезенки и лимфатических узлов иммунизированных мышей, которые, как было определено, имели подходящие высокие титры антител. Лимфоциты сливали с клетками мышиной миеломы стандартными методами (например, электрослиянием). Клетки диспергировали в 96-луночные планшеты в содержащей HAT среде для селекции.

[00471] Анализы методом ELISA и FACS использовали для скрининга антител к LAIR-1 человека, LAIR-1 яванского макака и LAIR-2 человека. Были отобраны антитела, которые связывались с LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака, но не связывались с LAIR-2 человека.

Пример 2

Характеристики связывания антител к LAIR-1 человека

[00472] Аффинность связывания очищенных антител к LAIR-1 с LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака измеряли с использованием системы Biacore (GE Healthcare LifeSciences). Вкратце, антитело к Fc (Sigma-Aldrich) иммобилизовали на всех четырех проточных кюветах чипа CM5 с использованием реагентов для сочетания аминов (GE Healthcare LifeSciences). Антитела были захвачены проточными кюветами 2, 3 и 4, используя проточную кювету 1 в качестве эталона. Концентрации LAIR-1-ВКД человека или яванского макака в диапазоне концентраций от 3,3 до 10 нМ вводили со скоростью потока 530 мкл/мин при 25°C. Кинетические данные собирали с течением времени и аппроксимировали с использованием уравнения для одновременной глобальной аппроксимации для получения констант аффинности (K_D значений) для каждого антитела.

[00473] Данные связывания показаны в таблице 11.

Таблица 11

	LAIR-1 человека			LAIR-1 яванского макака		
Антитело	k_{on} $M^{-1}*c^{-1}$	k_{off} c^{-1}	K_D M	k_{on} $M^{-1}*c^{-1}$	k_{off} c^{-1}	K_D M
47A1	$5,9 \times 10^{5}$	$5,5 \times 10^{-4}$	$9,2 \times 10^{-10}$	$3,2 \times 10^{5}$	$5,7 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-8}$
47H1	$1,2 \times 10^{6}$	$1,0 \times 10^{-4}$	$8,7 \times 10^{-11}$	$1,8 \times 10^{5}$	$4,4 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-9}$

57D12	$1,7 \times 10^{5}$	$4,5 \times 10^{-5}$	$2,7 \times 10^{-10}$	$1,1 \times 10^{5}$	$7,8 \times 10^{-4}$	$7,3 \times 10^{-9}$
61H4	$1,1 \times 10^{5}$	$4,9 \times 10^{-5}$	$4,6 \times 10^{-10}$	$8,0 \times 10^{4}$	$7,7 \times 10^{-4}$	$9,6 \times 10^{-9}$
62G10	$5,5 \times 10^{5}$	$1,8 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-10}$	$2,0 \times 10^{5}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$5,1 \times 10^{-9}$
108D10	$1,1 \times 10^{6}$	$4,3 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-10}$	$1,9 \times 10^{5}$	$3,9 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-8}$

Пример 3

Анализ последовательности антител к LAIR-1

[00474] Репрезентативные антитела к LAIR-1 47A1, 47H1, 57D12, 61H4, 62G10, и 108D10 были секвенированы, и аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи описаны в данном документе и обобщены в таблице 12.

Таблица 12

Антитело	Вариабельная область тяжелой цепи	Вариабельная область легкой цепи
47A1	SEQ ID NO:115	SEQ ID NO:116
47H1	SEQ ID NO:117	SEQ ID NO:118
57D12	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:122
61H4	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO:124
62G10	SEQ ID NO:125	SEQ ID NO:126
108D10	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:130

[00475] CDR вариабельных областей тяжелой и легкой цепей для отдельных антител описаны в таблицах 1-6 и в виде SEQ ID NO:9-98.

Пример 4

Получение гуманизированных антител

[00476] Два антитела к LAIR-1, 47H1 и 62G10, гуманизировали способами, известными специалистам в данной области техники. Эти гуманизированные антитела обозначаются в данном документе как Hz47H1 и Hz62G10, соответственно. Было обнаружено, что антитело 47H1 имеет потенциальный сайт дезамидирования в CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, RIRTKNNNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:26). Кроме того, было обнаружено, что

антитело 47H1 имеет потенциальный сайт изомеризации в CDR2 вариабельной области легкой цепи, AATSLAD (SEQ ID NO:29). Во время процесса гуманизации CDR2 вариабельной области тяжелой цепи реконструировали для удаления сайта дезамидирования, в результате чего была получена CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащая RIRTKNYNYATFYADSVKD (SEQ ID NO:41). CDR2 вариабельной области легкой цепи также реконструировали для удаления сайта изомеризации, в результате чего была получена CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащая AATSLAE (SEQ ID NO:42). Вариант Hz47H1, который содержит обе эти модификации, называется Hz47H1.v4. Вариабельная последовательность тяжелой цепи Hz47H1.v4 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, а вариабельная последовательность легкой цепи Hz47H1.v4 включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120; CDR описаны в таблице 2B.

[00477] Последовательность тяжелой цепи антитела Hz47H1.v4 содержит четыре мутации в константной области по сравнению с константной областью IgG1 дикого типа. Последовательность тяжелой цепи антитела Hz47H1.v4 представлена как SEQ ID NO:133 и SEQ ID NO:134 (с сигнальной последовательностью и без нее, соответственно), а последовательность легкой цепи антитела Hz47H1.v4 представлена как SEQ ID NO:135 и SEQ ID NO:136 (с сигнальной последовательностью и без нее, соответственно).

[00478] Последовательность тяжелой цепи антитела Hz62G10.v1 содержит четыре мутации в константной области по сравнению с константной областью IgG1 дикого типа. Последовательность тяжелой цепи антитела Hz62G10.v1 представлена как SEQ ID NO:137 и SEQ ID NO:138 (с сигнальной последовательностью и без нее, соответственно), а последовательность легкой цепи антитела Hz62G10.v1 представлена как SEQ ID NO:139 и SEQ ID NO:140 (с сигнальной последовательностью и без нее, соответственно).

[00479] Аффинность связывания гуманизированных антител с LAIR-1 человека измеряли с использованием системы Biacore, как описано в данном документе. Аффинности связывания антител Hz47H1.v4 и Hz62G10 показаны в таблице 13 по сравнению с исходными антителами.

Таблица 13

Антитело	LAIR-1 человека			LAIR-1 яванского макака		
	k_{on} $M^{-1}*c^{-1}$	k_{off} c^{-1}	K_D M	k_{on} $M^{-1}*c^{-1}$	k_{off} c^{-1}	K_D M

ch47H1	$1,5 \times 10^{6}$	$5,1 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-10}$	$2,2 \times 10^{5}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-9}$
Hz47H1.v4	$2,3 \times 10^{6}$	$6,0 \times 10^{-4}$	$2,6 \times 10^{-10}$	$3,9 \times 10^{5}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-9}$
ch62G10	$7,7 \times 10^{5}$	$6,9 \times 10^{-4}$	$9,0 \times 10^{-10}$	$2,8 \times 10^{5}$	$4,3 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-8}$
Hz62G10.v1	$7,0 \times 10^{5}$	$7,9 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-9}$	$3,9 \times 10^{5}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$4,3 \times 10^{-8}$

[00480] Эти результаты демонстрируют, что процесс гуманизации иллюстративных антител к LAIR-1 не оказывал значительного влияния на способность антител связываться с LAIR-1 человека или яванского макака.

Пример 5

Характеристика лигандов LAIR-1

[00481] Было идентифицировано несколько потенциальных новых партнеров по связыванию LAIR-1. Чтобы охарактеризовать эти белки и оценить, являются ли они функциональными лигандами LAIR-1, использовали систему репортерных клеток. В этой системе химерных рецепторов потенциальные лиганды наносят на планшеты и инкубируют с «репортерными клетками», экспрессирующими (i) стабильную репортерную систему и (ii) представляющий интерес рецептор клеточной поверхности. Внеклеточный домен представляющего интерес рецептора сливают с трансмембранным/внутриклеточным доменом цепи CD3ζ человека. Когда химерный рецептор активируется путем связывания с лигандом, CD3ζ фосфорилируется и активирует NFAT-чувствительный промотор, который управляет экспрессией GFP (см., например, Arase, *et. al.*, 2002, *Science*, 296:1323-1326). Для этих экспериментов были созданы линия клеток LAIR человека -1-CD3ζ-NFAT-GFP и линия клеток LAIR яванского макака -1-CD3ζ-NFAT-GFP.

[00482] 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) инкубировали в течение ночи со следующими белками в PBS: 1 мкг/мл человеческого коллагена 1 типа (Millipore Sigma), 1 мкг/мл человеческого коллагена 4 типа (Millipore Sigma), 2 мкг/мл рекомбинантного человеческого белка MARCO-his (R&D Systems или собственного производства), 1 мкг/мл рекомбинантного человеческого COLEC12 (R&D Systems), 2 мкг/мл рекомбинантного манноза-связывающего лектина (MBL) (R&D Systems), 2 мкг/мл рекомбинантного поверхностно-активного белка D (SP-D) (R&D Systems) или 3 мкг/мл комплекса компонента комплемента C1 (C1; Complement Technologies). Планшеты промывали PBS перед добавлением 4×10^{5} репортерных клеток в 80 мкл RPMI 1640 (Corning), содержащего 10% инактивированной нагреванием FBS (ThermoFisher Scientific), с последующей

инкубацией в течение ночи при 37°C. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии на LSRFortessa™ (BD Biosciences) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo. Отрицательные и положительные сигналы GFP были установлены, соответственно, на основе способности неспецифического антитела или антитела к LAIR-1 (клон DX26 или антитело собственного производства) активировать репортерные клетки.

[00483] Как показано на Фиг. 1, экспрессия GFP индуцировалась, когда репортерные по LAIR-1 человека клетки инкубировали с коллагенами 1 и 4, комплексом MBL, SP-D и C1, все из которых, как сообщалось ранее, связывают LAIR-1. Кроме того, MARCO и COLEC12 сильно индуцировали экспрессию GFP. Экспрессия GFP индуцировалась в репортерных по LAIR-1 яванского макака клетках коллагенами 1 и 4, как и ожидалось. Кроме того, экспрессия GFP сильно индуцировалась с помощью MARCO и в меньшей степени с помощью COLEC12.

[00484] Эти данные демонстрируют, что MARCO и COLEC12, которые были идентифицированы как новые партнеры по связыванию LAIR-1 человека, являются биологически функциональными лигандами для LAIR-1.

Пример 6

Связывание LAIR-1-Fc и LAIR-2-Fc с экспрессируемыми клеткой лигандами

[00485] Для исследования связывающих взаимодействий между LAIR-1 и экспрессируемым в клетках MARCO были созданы конструкции, содержащие внеклеточный домен LAIR-1 (АК 22-165 SEQ ID NO:1) или растворимый белок LAIR-2 (АК 22-152 SEQ ID NO:225), слитый с областью Fc (LAIR-1-Fc и LAIR-2-Fc, соответственно). Белки LAIR-1-Fc и LAIR-2-Fc использовали для оценки связывания с клетками, экспрессирующими (i) MARCO или (ii) коллаген 17A1, содержащий трансмембранный домен (COL17A1; использовали в качестве положительного контроля). Стабильные линии клеток были получены путем лентивирусной трансдукции конструкций, содержащих полные кодирующие последовательности COL17A1 или MARCO, в клетки LCL 721.221 (ATCC). Клетки инкубировали с белками LAIR-1-Fc или LAIR2-Fc в концентрации 10 мкг/мл в течение 50 минут на льду и промывали. Связывание детектировали с помощью меченного PE вторичного антитела к Fc. Связывание измеряли с помощью проточной цитометрии с использованием прибора LSRFortessa™ (BD Biosciences) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo.

[00486] Как показано на Фиг. 2, LAIR-1-Fc и LAIR2-Fc прочно связывались с клетками 721.221, экспрессирующими MARCO и COL17A1, но не с исходной нетрансдуцированной линией клеток 721.221.

[00487] Эти результаты демонстрируют, что LAIR-1 связывается с MARCO, когда он экспрессируется на поверхности клеток.

Пример 7

Связывание антител к LAIR-1 с клетками, экспрессирующими LAIR-1

[00488] Связывание иллюстративного антитела к LAIR-1 ch47H1 и его гуманизированной версии Hz47H1.v4 с клетками, экспрессирующими LAIR-1, оценивали с помощью проточной цитометрии. Использовали клетки с репортерной конструкцией LAIR-1 человека -CD3ζ-NFAT-GFP или LAIR-1 яванского макака -CD3ζ-NFAT-GFP (описанные в данном документе). Клетки промывали в буфере для окрашивания (PBS/1% BSA/0,1% азид натрия) перед инкубацией с антителами ch47H1, Hz47H1.v4 или контрольными антителами к KLH при комнатной температуре в диапазоне дозозависимого эффекта. Клетки промывали и окрашивали меченным PE вторичным антителом к Fc человека (Jackson ImmunoResearch) в течение 30 минут при 4°C. Клетки промывали в буфере для окрашивания и анализировали с помощью проточной цитометрии на приборе Intellicyt (Sartorius).

[00489] Как показано на Фиг. 3, увеличение интенсивности флуоресценции наблюдалось при увеличении концентрации антитела ch47H1 и антитела Hz47H1.v4 на клетках, экспрессирующих LAIR-1 человека, и клетках, экспрессирующих LAIR-1 яванского макака. Для сравнения, антитело изотипического контроля не демонстрировало дополнительной интенсивности сигнала при увеличении концентрации антитела.

[00490] Описана альтернативная изоформа LAIR-1 человека (LAIR-1b), в которой отсутствует участок из 17 аминокислот во внеклеточном домене между Ig-подобным доменом и трансмембранным доменом (отсутствуют АК 122-138 в SEQ ID NO:1). Для тестирования связывания с этой уникальной изоформой была создана конструкция LAIR-1b, содержащая укороченную последовательность, и трансфецирована в клетки 293T с использованием стандартных методов. Эти клетки окрашивали аналогичным способом, как описано выше.

[00491] Увеличение интенсивности флуоресценции наблюдалось при повышении концентрации антитела ch47H1 и антитела Hz47H1.v4 на клетках, экспрессирующих альтернативную изоформу LAIR-1 (LAIR-1b), по аналогии с полноразмерным LAIR-1 (Фиг. 3). Антитело изотипического контроля не демонстрировало обнаруживаемого связывания. Связывание антител с клетками, экспрессирующими LAIR-1 человека, и клетками, экспрессирующими LAIR-1 яванского макака, было сравнимым.

[00492] Эти результаты демонстрируют, что иллюстративные антитела к LAIR-1

распознают множественные изоформы LAIR-1 человека на интактных клетках и что наблюдается сравнимое связывание с LAIR-1 как человека, так и яванского макака, показывая, что обезьяны будут подходящей моделью для будущих исследований.

Пример 8

Связывание антител к LAIR-1 с первичными иммунными клетками человека

[00493] Связывание иллюстративного антитела к LAIR-1 47H1 с субпопуляциями иммунных клеток мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMC) оценивали с помощью анализа методом проточной цитометрии. Вкратце, PBMC человека (от 9 доноров) получали из лейкопаков (AllCells) с использованием градиентного метода Ficoll® Paque Plus (GE Healthcare). Клетки криоконсервировали в среде CryoStor® (StemCell/Sigma) и поддерживали в жидком азоте. Антитело ch47H1 и контрольное антитело к KLH метили с помощью набора для мечения антител Alexa Fluor 488 (Invitrogen). Клетки оттаивали в теплой среде (RPMI, 10% FBS, L-глутамин, пенициллин/стрептомицин), промывали и ресуспендировали в PBS. PBMC окрашивали с помощью Live/Dead Blue Fixable Dye (ThermoFisher Scientific), промывали в среде с Fc Block™ (BD Biosciences) и окрашивали смесью меченых антител для дифференциации различных типов иммунных клеток. 1×10^6 клеток/лунку окрашивали флуоресцентно меченым антителом ch47H1 (или контрольным антителом) и инкубировали на льду в течение по меньшей мере 20 минут. Клетки промывали и немедленно анализировали с помощью проточной цитометрии на анализаторе LSRFortessa™ Analyzer (BD Biosciences) и с использованием программного обеспечения FlowJo. Живые клетки гейтировали перед анализом. Для каждого донора рассчитывали процент живых клеток, связанных антителами, в каждой субпопуляции (% LAIR-1+) и среднюю геометрическую интенсивность флуоресценции (гСИФ) для каждой положительной субпопуляции (гейтированные по LAIR-1+ клеткам), и рассчитывали среднее значение.

[00494] Как показано на Фиг. 4, антитело ch47H1 связывается с полным спектром иммунных клеток, включая клетки как лимфоидного, так и миелоидного происхождения. Было определено, что субпопуляция с самой высокой относительной экспрессией представляет собой CD14+ моноциты.

Пример 9

Ингибирование взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 с помощью антител к LAIR-1

[00495] Чтобы выяснить, блокирует ли связывание антител к LAIR-1 взаимодействие

между LAIR-1 и коллагеном, были проведены анализы блокирования на основе ELISA. Вкратце, 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma) в течение ночи при 4°C в 50 мкл PBS. Планшеты промывали PBS и блокировали в течение 1 часа при комнатной температуре в блокирующем буфере (1% BSA в PBS). В планшеты добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch57D12, ch62G10, Hz62G10.v1 и контрольное антитело к KLH на 15 мин. 1 мкг/мл биотинилированного LAIR-1 человека -Fc и LAIR-1 яванского макака -Fc добавляли в планшеты и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали и инкубировали с HRP-конъюгированным стрептавидином (Biorad) в течение 60 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали и проявляли обнаруживаемый сигнал раствором хромогена TMB (Life Technologies) в течение 5 минут. Интенсивность сигнала измеряли при 650 нМ на планшет-ридере Spectramax (Molecular Devices).

[00496] Как показано на Фиг. 5, антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch57D12, ch62G10 и Hz62G10 блокировали связывание белков LAIR-1-Fc человека и LAIR-1-Fc яванского макака с коллагеном дозозависимым образом.

[00497] Эти результаты демонстрируют, что иллюстративные антитела к LAIR-1, описанные в данном документе, сильно ингибируют связывание LAIR-1 с коллагеном. Связывание LAIR-1 человека с коллагеном и связывание LAIR-1 яванского макака с коллагеном ингибировали/блокировали до аналогичных уровней, что указывает на то, что обезьяны будут подходящей моделью для будущих исследований.

[00498] Способность антител к LAIR-1 ингибировать функциональное взаимодействие между LAIR-1 и коллагеном, а также взаимодействие между LAIR-1 и MARCO оценивали с использованием анализа репортерных клеток, как описано в данном документе. 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma), 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 4 (Millipore Sigma) или 2 мкг/мл рекомбинантного белка MARCO человека -his (R&D Systems) на ночь при 4°C в 50 мкл PBS. Планшеты дважды промывали перед добавлением антител ch47A1, ch47H1, ch57D12, ch61H4, ch62G10 и ch108D10. Впоследствии, в лунки добавляли 4 x 10^5 клеток LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP в 80 мкл среды RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, с последующей инкубацией в течение ночи при 37°C. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии с использованием LSRFortessa™ (BD Biosciences) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo. Отрицательные и положительные сигналы GFP гейтировали с использованием измерений активности неспецифического белка иммуноглобулина (отрицательный контроль) и

эталонного антитела к LAIR-1 (положительный контроль) для активации репортерных клеток.

[00499] Как показано на Фиг. 6, экспрессия GFP (% GFP+ клеток) индуцировалась, когда репортерные клетки инкубировали с коллагеном 1, коллагеном 4 и MARCO. Иллюстративные антитела к LAIR-1 сильно ингибировали взаимодействие между LAIR-1 и всеми тремя лигандами дозозависимым образом, что оценивали по экспрессии GFP.

[00500] Еще одно исследование было проведено для оценки способности иллюстративных антител к LAIR-1, описанных в данном документе, ингибировать функциональное взаимодействие между LAIR-1 и всеми ранее описанными лигандами LAIR-1, включая коллаген 1, коллаген 4, MBL, SP-D, и C1, а также недавно идентифицированные лиганды MARCO и COLEC12. 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma), 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 4 (Millipore Sigma), 2 мкг/мл рекомбинантного белка MARCO человека -his (R&D Systems), 1 мкг/мл рекомбинантного COLEC12 человека (R&D Systems), 2 мкг/мл рекомбинантного MBL (R&D Systems), 2 мкг/мл рекомбинантного SP-D (R&D Systems) или 3 мкг/мл комплекса C1 (Complement Technologies) в течение ночи при 4 °C в 50 мкл PBS. Планшеты дважды промывали перед добавлением антител ch47A1, ch47H1, Hz47H1.v4, ch108D10 и контрольного антитела к KLH. Затем в лунки добавляли 4 x 10^5 клеток LAIR-1-CD3ζ-NFAT-GFP в 80 мкл среды RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, с последующей инкубацией в течение ночи при 37°C. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии на анализаторе Fortessa (BD Biosciences), как описано выше.

[00501] Как показано на Фиг. 7, экспрессию GFP индуцировали, когда репортерные клетки инкубировали со всеми известными лигандами LAIR-1 (коллаген 1, коллаген 4, MBL, SP-D и C1), а также с недавно идентифицированными лигандами, MARCO и COLEC12. Антитела к LAIR-1 сильно ингибировали взаимодействие между LAIR-1 и всеми известными лигандами, а также MARCO и COLEC12 дозозависимым образом, что оценивали по экспрессии GFP. Важно отметить, что это исследование показало, что гуманизированное антитело Hz47H1.v4 обладает таким же блокирующим эффектом, как и исходное антитело.

[00502] Было проведено дополнительное исследование для проверки способности антител к LAIR-1 ингибировать функциональное взаимодействие между LAIR-1 человека с очищенными коллагенами и MARCO и сравнить это с ингибированием LAIR-1 яванского макака с очищенными коллагенами и MARCO. Исследование проводили в тех же условиях, что и описанные в данном документе, с использованием антител к LAIR-1 ch47H1,

Hz47H1.v4, ch57D12, ch62G10 и Hz62G10.

[00503] Как показано на Фиг. 8, экспрессия GFP индуцировалась, когда клетки с репортерной конструкцией LAIR-1 человека - CD3ζ-NFAT-GFP или клетки с репортерной конструкцией LAIR-1 яванского макака - CD3ζ-NFAT-GFP инкубировали с очищенным коллагеном 1, коллагеном 4 или MARCO. Антитела к LAIR-1 сильно ингибировали взаимодействие между LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака и лигандами коллагена 1, коллагена 4 и MARCO дозозависимым образом, что оценивали по экспрессии GFP. Взаимодействия между LAIR-1 человека и лигандами и LAIR-1 яванского макака и лигандами ингибировались/блокировались до аналогичного уровня.

[00504] В реальных физиологических условиях коллаген часто существует в виде комплекса белков внеклеточного матрикса. Было проведено исследование для проверки способности антител к LAIR-1 ингибировать функциональное взаимодействие между LAIR-1 и лигандом(-ами), естественным образом продуцируемыми клетками. Линия клеток bEnd.3 (ATCC®) первоначально была получена из эндотелиальных клеток коры головного мозга мыши, иммортализованных путем трансформации средним Т-антигеном полиомавируса. Было показано, что клетки bEnd.3 экспрессируют белки внеклеточного матрикса и молекулы адгезии на клеточной поверхности. Модифицированная версия ранее описанного анализа репортерных клеток была создана с использованием этих клеток. 1 x 10^5 клеток bEnd.3 смешивали с 4 x 10^5 клеток LAIR-1 человека - CD3ζ-NFAT-GFP или клеток LAIR-1 яванского макака -CD3ζ-NFAT-GFP в 96-луночном планшете, обработанном тканевой культурой, в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированного теплом FBS. Репортерные клетки метили CellTrace Violet (ThermoFisher Scientific), чтобы отличить их от клеток bEnd.3. К совместно культивируемым клеткам добавляли антитела ch47H1, Hz47H1.v4, ch62G10 или контрольное антитело к KLH, и планшет инкубировали в течение ночи при 37°C. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии на Fortessa Analyzer (BD Bioscience).

[00505] Как показано на Фиг. 9, экспрессия GFP индуцировалась взаимодействием клеток bEnd.3 с репортерными по LAIR-1 клетками. Это показывает экспрессию функционального лиганда(-ов) LAIR-1 клетками bEnd.3, вероятно, но не ограничиваясь ими, коллагена, на основании данных об экспрессии генов линии клеток (CCLE от Harmonizome). Антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4 и ch62G10 ингибировали и/или блокировали взаимодействие клеток bEnd.3 и LAIR-1, о чем свидетельствует снижение экспрессии GFP репортерными клетками, экспрессирующими LAIR-1. Ингибирование было дозозависимым, и LAIR-1 человека, и LAIR-1 яванского макака демонстрировали одинаковые уровни ингибирования.

Ингибирование взаимодействий LAIR-1 и лиганда(-ов) bEnd.3 было сходным с LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака.

[00506] Другое исследование было проведено для проверки способности антител к LAIR-1 ингибировать функциональное взаимодействие между LAIR-1 и матриксом из коллагена при физиологической плотности. Коллагены часто существуют в трехмерном плотном внеклеточном матриксе. Чтобы воспроизвести эту среду, была создан матрикс из высококонцентрированного и плотно полимеризованного коллагена и проведена модифицированная версия анализа репортерных клеток. Вкратце, смесь 4 мг/мл коллагена хвоста крысы (Corning) и 50 мМ буфера HEPES, разведенных в RPMI 1640, содержащем 10% инактивированной нагреванием FBS, готовили в холоде (на льду) и осторожно перемешивали, чтобы избежать образования пузырьков. Коллагеновую смесь полимеризовали путем добавления 75 мкл в лунки 96-луночного обработанного тканевой культурой планшета с последующим инкубированием планшета при 37°C в течение 30 минут. Затем в лунки добавляли 1×10^5 клеток с репортерной конструкцией LAIR-1 человека -CD3ζ-NFAT-GFP или LAIR-1 яванского макака - CD3ζ-NFAT-GFP в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS. Затем добавляли антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch57D12, ch62G10, Hz62G10.v1 и антитела к KLH. Клетки и антитела инкубировали на матриксе из коллагена при 37°C в течение ночи, а затем осторожно удаляли из планшета пипетированием жидкости, не нарушая матрикс. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии на Fortessa Analyzer (BD).

[00507] Как показано на Фиг. 10, матрикс из плотно полимеризованного коллагена индуцирует экспрессию GFP в репортерных по LAIR-1 клетках, демонстрируя наличие функционального лиганда LAIR-1 в трехмерном матриксе из коллагена. Антитела к LAIR-1 ch47H1, Hz47H1.v4, ch57D12, ch62G10 и Hz62G10.v1 ингибировали и/или блокировали взаимодействие LAIR-1 и матрикса из коллагена, о чем свидетельствует сниженная экспрессия GFP из экспрессирующих LAIR-1 репортерных клеток. Ингибирование было дозозависимым, и LAIR-1 человека, и LAIR-1 яванского макака демонстрировали одинаковые уровни ингибирования.

[00508] В совокупности эти результаты демонстрируют, что антитела к LAIR-1 могут блокировать функциональное взаимодействие между LAIR-1 и лигандами LAIR-1 в нескольких соответствующих форматах: очищенные белки, белки, экспрессируемые клеткой, и высококонцентрированный трехмерный полимеризованный матрикс. Степень сходства ингибирования LAIR-1 человека и яванского макака подтверждает пригодность яванских обезьян для будущих исследований. Примеры IC50 показаны в таблице 14 для антитела Hz47H1.v4, которое блокирует функциональное взаимодействие между LAIR-1 и

лигандами LAIR-1.

Таблица 14

IC_{50} (M)	Hz47H1.v4
Коллаген 1	$3,2x10^{-11}$
Коллаген 4	$3,2x10^{-11}$
Коллагены опухолевых клеток	$1,6x10^{-11}$
Матрикс из полимеризованного коллагена	$3.0x10^{-11}$
MBL	$4,3\ x10^{-11}$
SPD	$2,0\ x10^{-11}$
Комплекс C1	$1,5\ x10^{-11}$
MARCO	$3.2x10^{-11}$
COLEC12	$1,2\ x10^{-11}$

Пример 10

Влияние антител к LAIR-1 на MARCO- и коллаген-зависимые функции моноцитов

[00509] THP1 представляет собой линию моноцитов человека, полученную из клеток острого моноцитарного лейкоза. Эти клетки широко использовались для изучения функций, механизмов, сигнальных путей и транспорта питательных веществ и лекарственных средств в моноцитах/макрофагах (для обзора см. Chanput *et al.*, 2014, *Int. Immunopharmacol.*, 23:37-45). Активация моноцитов может быть достигнута за счет перекрестного связывания Fc-рецептора (FcR) на клеточной поверхности, что приводит к активации сигналинга NF-κB и, в конечном итоге, к продукции воспалительных цитокинов. Эффект взаимодействия LAIR-1 с коллагеном или MARCO изучали с использованием клеток THP1-Dual™, содержащих репортер NF-κB-SEAP (InvivoGen). Репортер активируется путем взаимодействия области Fc антитела и FcR на поверхности клеток THP-1, что приводит к активации сигнального пути FcR и продукции секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP). В этих исследованиях, когда LAIR-1 на поверхности клеток THP-1 взаимодействует со своим лигандом, то есть коллагеном или MARCO, сигналинг FcR подавляется, а продукция SEAP снижается. Кроме того, для сравнения с клетками дикого типа THP1 (THP1-ДТ) была получена линия клеток THP 1 с нокаутом LAIR-1 (THP1-LAIR-1-KO).

[00510] Чтобы установить, может ли MARCO подавлять активацию клеток THP1 на основе FcR, было проведено исследование с использованием репортерных клеток и MARCO. 96-

луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 5 мкг/мл антитела к KLH с 5 мкг/мл белка MARCO человека -his или без него и инкубировали при 37°C в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Планшеты промывали в среде X-VIVO™ 15 (Lonza) и добавляли 1×10^5 репортерных клеток THP1-Dual™ NF-κB-SEAP/лунка. Планшеты инкубировали при 37°C в течение ночи. Активность репортеров измеряли путем добавления субстрата Quanti-Blue SEAP (InvivoGen), инкубирования планшетов при 37°C в течение 2 часов и измерения оптической плотности при 620 нм.

[00511] Как показано на Фиг. 11, антитело к KLH активировало активность репортерных клеток как в репортерных клетках THP1-ДТ, так и в репортерных клетках THP-1-LAIR-1-KO. Напротив, MARCO сам по себе не имел никакого эффекта. Когда MARCO совместно покрывали антителом к KLH, активация FcR подавлялась в клетках THP1-ДТ, но не в репортерных клетках THP1-LAIR-1-KO.

[00512] Эти данные демонстрируют, что MARCO может подавлять активацию FcR в моноцитах и что подавление зависит от присутствия LAIR-1.

[00513] Было проведено последующее исследование для оценки способности антител к LAIR-1 восстанавливать активность FcR в клетках, подавленных MARCO. Как описано выше, 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 5 мкг/мл антитела к KLH с 5 мкг/мл белка MARCO человека -his или без него и инкубировали при 37°C в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Планшеты промывали в среде X-VIVO™ 15 (Lonza) и добавляли 1×10^5 репортерных клеток THP1-Dual™ NF-κB-SEAP. В соответствующие лунки добавляли антитела к LAIR1 ch47A1, ch47H1, ch62G10 или контрольное антитело в концентрации 5 мкг/мл. Следует отметить, что антитела к LAIR-1 ch47A1, ch47H1 и ch62G10 содержат мутацию в области Fc, которая делает их дефицитными по связыванию с FcR. Планшеты инкубировали при 37°C в течение ночи. Активность репортеров измеряли путем добавления субстрата Quanti-Blue™ SEAP (InvivoGen), инкубирования планшетов при 37°C в течение 2 часов и измерения оптической плотности при 620 нм.

[00514] Присутствие антител к LAIR-1 было способно реверсировать индуцируемую LAIR-1/MARCO супрессию клеток THP1-ДТ. В отсутствие LAIR-1 (клетки THP1-LAIR1-KO) MARCO не оказывает супрессивного эффекта, и, следовательно, антитела к LAIR-1 не действуют.

[00515] Эти данные демонстрируют опосредованную MARCO супрессию активации FcR с помощью LAIR-1. Важно отметить, что эти результаты демонстрируют, что иллюстративные антитела к LAIR-1 способны ингибировать и/или реверсировать супрессию.

[00516] Коллаген также тестировали на его способность подавлять активацию FcR в

модифицированной версии того же анализа. 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 5 мкг/мл антитела к KLH с 1 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma) или без него. Планшеты промывали в среде X-VIVO™ 15 (Lonza) и добавляли 1×10^5 репортерных клеток THP1-Dual™ NF-κB-SEAP. В соответствующие лунки добавляли антитела к LAIR1 ch47H1, Hz47H1.v4 или контрольное антитело в концентрации 5 мкг/мл. Планшеты инкубировали при 37°C в течение ночи. Активность репортеров измеряли путем добавления субстрата Quanti-Blue™ SEAP (InvivoGen), инкубирования планшетов при 37°C в течение 2 часов и измерения оптической плотности при 620 нм.

[00517] Как показано на Фиг. 12, антитело к KLH индуцировало активацию Fc в клетках THP1, о чем свидетельствует репортерная активность, и наблюдался супрессивный эффект, когда одновременно присутствовали коллаген и анти-KLH. Присутствие антител к LAIR-1 было способно обратить индуцируемую коллагеном супрессию в клетках THP1 дозозависимым образом.

[00518] В совокупности эти данные демонстрируют, что MARCO и коллаген могут подавлять активацию FcR в линии моноцитов зависимым от LAIR-1 образом. Важно отметить, что эти результаты демонстрируют, что иллюстративные антитела к LAIR-1 способны ингибировать и/или реверсировать супрессию.

Пример 11

Влияние антител к LAIR-1 на активацию FcR дендритных клеток

[00519] Установив, что LAIR-1 может подавлять активацию FcR в линии моноцитов THP1 посредством взаимодействия с MARCO или коллагеном, аналогичные исследования были проведены с первичными дендритными клетками человека. Моноциты человека из PBMC очищали с использованием набора для выделения моноцитов человека (Miltenyi). Полученные из моноцитов дендритные клетки (DC) получали путем культивирования моноцитов в среде X-VIVO™ 15 (Lonza), содержащей 50 нг/мл рекомбинантного человеческого GM-CSF (Peprotech) и 50 нг/мл рекомбинантного человеческого IL-4 (Peprotech) в течение 5-7 дней. 96-луночные планшеты MaxiSorp (Nunc), покрытые 5 мкг/мл антитела к KLH в присутствии или в отсутствие 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma) в 40 мкл PBS/лунка в течение 1 часа при комнатной температуре с последующей стадией промывки. 1 x 10^5 DC добавляли в планшеты с антителами к LAIR-1 ch47H1 и Hz47H1.v4 или контрольным антителом и инкубировали в течение ночи при 37°C. На следующий день собирали супернатанты и измеряли продукцию TNF-α с помощью Luminex (система ProcartaPlex, ThermoFisher Scientific).

[00520] Как показано на Фиг. 13, антитело к KLH индуцировало секрецию TNF-α в

полученных из моноцитов DC. Напротив, когда присутствовал коллаген, наблюдалось снижение секреции TNF-a. Коллаген сам по себе не влиял на секрецию TNF-a, но коллаген был способен подавлять секрецию TNF-a, индуцированную антителом к KLH. Важно отметить, что в присутствии иллюстративных антител к LAIR-1 ch47H1 и Hz47H1.v4 подавление секреции TNF-a было обратимым дозозависимым образом; тогда как контрольное антитело не имело эффекта.

[00521] Эти данные подтверждают гипотезу о том, что взаимодействия LAIR-1 и коллагена подавляют опосредованную FcR активацию первичных DC человека и что антитела к LAIR-1 могут восстанавливать активацию в этих клетках.

Пример 12

Влияние антител к LAIR-1 на поляризованные коллагеном первичные миелоидные клетки человека

[00522] Теоретически можно ожидать, что активность первичных миелоидных клеток человека, поляризованных коллагеном, будет подавлена из-за взаимодействия LAIR-1 и коллагена. Чтобы оценить роль LAIR-1 в коллаген-поляризованных миелоидных клетках, анализы проводили в отсутствие или в присутствии антител к LAIR-1, а количество воспалительных цитокинов, продуцируемых первичными миелоидными клетками человека, определяли как маркер активации. Моноциты человека из PBMC очищали с использованием набора для выделения моноцитов человека (Miltenyi). Для получения дендритных клеток очищенные моноциты культивировали в среде X-VIVO™ 15 (Lonza), содержащей 50 нг/мл рекомбинантного человеческого GM-CSF и 50 нг/мл рекомбинантного человеческого IL-4 (Peprotech). Для получения макрофагов очищенные моноциты культивировали в среде X-VIVO™ 15 (Lonza), содержащей 50 нг/мл рекомбинантного человеческого MCSF. Клетки культивировали в течение 5-7 дней. 96-луночные обработанные тканевой культурой планшеты (Corning) покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma) в PBS в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали PBS перед добавлением клеток. В планшеты добавляли 5×10^4 дендритных клеток или макрофагов в присутствии антитела к LAIR-1 ch47H1 или контрольного антитела к KLH (10 мкг/мл). После инкубации в течение 2-3 дней собирали супернатанты клеток и проводили анализ цитокинов/хемокинов с использованием Luminex (система ProcartaPlex; ThermoFisher Scientific).

[00523] Как показано на Фиг. 14, дендритные клетки не демонстрировали изменений секреции CCL3/MIP1α, M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) или секреции IL-

1β при инкубации в присутствии коллагена. В присутствии антитела к LAIR-1 ch47H1 наблюдалось значительное увеличение продукции этих репрезентативных цитокинов/хемокинов. Аналогичные результаты наблюдались для макрофагов.

[00524] В последующем эксперименте дендритные клетки были получены, как описано выше. 96-луночные обработанные тканевой культурой планшеты (Corning) покрывали человеческим коллагеном типа 1 (Millipore Sigma), фибронектином (Millipore Sigma), ламинином (Millipore Sigma) по 5 мкг/мл каждого в PBS в течение ночи при 4°C. 5 x 10^4 дендритных клеток добавляли в планшеты в присутствии антитела к LAIR-1 ch47A1, ch47H1, ch62G10, ch108D10 или контрольного антитела к KLH (10 мкг/мл). После инкубации в течение 2-3 дней собирали супернатанты клеток и проводили анализ цитокинов/хемокинов с использованием Luminex (система ProcartaPlex; ThermoFisher Scientific). Аналогичный эксперимент был проведен с антителом к LAIR-1 Hz47H1.v4.

[00525] Как показано на Фиг. 15, антитела к LAIR-1 ch47A1, ch47H1, ch62G10 и ch108D10 индуцировали секрецию CCL3/MIP1α дендритными клетками дозозависимым образом в присутствии коллагена. Не было заметного образования CCL3/MIP1α в присутствии фибронектина или ламинина или в отсутствие матричного белка. Как показано на Фиг. 16, гуманизированное антитело Hz47H1.v4 давало очень похожие результаты, что и химерное антитело ch47H1. Антитело Hz47H1.v4 индуцировало секрецию CCL3/MIP1α и CCL4/MIP1β дендритными клетками дозозависимым образом в присутствии коллагена.

[00526] В совокупности эти данные демонстрируют, что коллаген-поляризованные миелоидные клетки могут быть активированы иллюстративными антителами к LAIR-1, и эти активированные клетки продуцируют воспалительные цитокины/хемокины.

Пример 13

Влияние антител к LAIR-1 на реакции аллогенной смешанной культуры лимфоцитов

[00527] Реакция смешанной культуры лимфоцитов (СКЛ-реакция) представляет собой классический иммунологический анализ, используемый для исследования взаимодействий между несовместимыми по МНС иммунными клетками. Вклад пути LAIR-1 в контексте смеси несовместимых по МНС иммунных клеток исследовали путем проведения анализов СКЛ-реакции.

[00528] Дендритные клетки, полученные из моноцитов, получали, как описано в данном документе. Аллогенные несовместимые по МНС человеческие Т-клетки очищали от PBMC с использованием набора для выделения человеческого набора пан-Т-клеток (Miltenyi). Донорские клетки предварительно подвергали скринингу на совместимость/несовместимость с СКЛ-реакцией и чувствительность к коллагену. 96-

луночные планшеты покрывали 5 мкг/мл человеческого коллагена типа 1 (Millipore Sigma) в PBS в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали и в каждую лунку добавляли $2,5\times10^4$ дендритных клеток и 1×10^5 Т-клеток. В некоторые лунки добавляли антитела к LAIR-1 ch47A1, ch47H1, ch62G10 или контрольное антитело к KLH. Планшеты инкубировали в течение 3-4 дней при 37°C. Для измерения пролиферации добавляли свежую среду, содержащую тритированный тимидин (^{3}H-тимидин; Perkin-Elmer) в концентрации 1 мкКи/мл. После дополнительной инкубации в течение ночи клетки собирали на фильтрах с использованием Harvester96™ (Tomtec) и подсчитывали включение ^{3}H-тимидина на микропланшетном ридере MicroBeta^2 (PerkinElmer). Последующий эксперимент был поставлен в аналогичных условиях, но в присутствии антител к LAIR-1 ch47H1 и гуманизированного Hz47H1.v4.

[00529] Как показано на Фиг. 17, пары аллогенные дендритные клетки/Т-клетки вызывали сильный пролиферативный ответ. Пролиферативный ответ был слабее в присутствии коллагена, чем в его отсутствие (примерно на 50% меньше пролиферации). Присутствие антител к LAIR-1 увеличивало пролиферацию дозозависимым образом. Как показано на Фиг. 18, антитела к LAIR-1 ch47H1 и Hz47H1.v4 давали сходные результаты в анализах СКЛ-реакции.

[00530] Описанный в данном документе анализ СКЛ-реакции был дополнительно разработан для оценки потенциальных синергетических эффектов комбинирования блокады LAIR1 с блокадой PD-1 в СКЛ-реакциях DC-Т-клеток в присутствии коллагена. В этой серии экспериментов СКЛ-реакции проводили в присутствии однократной дозы (1) антитела изотипического контроля, (2) Hz47H1.v4, (3) антитела к PD-1 пембролизумаба или (4) Hz47H1.v4 в комбинации с антителом к PD-1 (пембролизумаб). Все антитела добавлялись в концентрации 5 мкг/мл каждого. Как показано на Фиг. 24, антитело к PD1 не оказывало никакого эффекта, Hz47H1.v4 само по себе усиливало пролиферацию Т-клеток. Комбинация обоих видов обработок дополнительно повышала пролиферацию по сравнению с только Hz47H1.v4. Эти данные демонстрируют, что комбинация Hz47H1.v4 и антитела к PD1 действует синергетически, стимулируя пролиферацию Т-клеток в анализе СКЛ-реакции DC-Т-клеток в присутствии коллагена.

[00531] Эти результаты демонстрируют, что взаимодействие LAIR-1 и коллагена может подавлять активацию иммунных клеток, как показано в анализе СКЛ-реакции *in vitro*, и что иллюстративные антитела к LAIR-1 могут ингибировать эту супрессию. Эти наблюдения подтверждают идею о том, что антитела к LAIR-1 могут усиливать иммунный ответ в микроокружении, где происходит супрессия взаимодействия LAIR-1 с лигандом. Эти данные также демонстрируют способность антитела к LAIR-1 стимулировать

синергетические эффекты с ингибитором иммунной контрольной точки для усиления иммунных ответов в микроокружении, где наблюдается супрессия взаимодействий LAIR-1 с лигандом.

Пример 14

Влияние антител к LAIR-1 на активацию Т-клеток

[00532] Чтобы исследовать роль LAIR1 в активации Т-клеток в присутствии коллагена, эффекты антитела к LAIR1 (например, ch47H1 и Hz47H1.v4) оценивали в анализе активации Т-клеток, индуцированной антителом к CD3. 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 10 мкг/мл коллагена из кожи теленка (Sigma) в воде и инкубировали в течение ночи при 4°C. Т-клетки человека получали из PBMC с использованием набора для выделения пан-Т-клеток человека (Miltenyi). Планшеты промывали, клон антитела к CD3 OKT3 (Biolegend) наносили на планшеты в PBS в различных концентрациях и инкубировали в течение 3 часов при 37°C. Планшеты промывали и добавляли 1 x 10^5 Т-клеток к планшеты в RPMI 1640 (Corning), содержащем 10% инактивированной нагреванием FBS (ThermoFisher Scientific) в присутствии антитела к LAIR1 или контрольного антитела к KLH (5 мкг/мл). Планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37°C, собирали супернатанты клеток и проводили анализ цитокинов с использованием Luminex (система ProcartaPlex; ThermoFisher Scientific) или наборов для анализа цитокинов (MesoScale Diagnostics). Для измерения пролиферации добавляли свежую среду, содержащую тритированный тимидин (^{3}H-тимидин; Perkin-Elmer). После инкубации в течение ночи клетки собирали на фильтры с использованием Harvester96™ (Tomtec) и подсчитывали включение ^{3}H-тимидина на микропланшетном ридере MicroBeta2 (PerkinElmer).

[00533] Как показано на Фиг. 19A, антитело к CD3 стимулировало пролиферацию Т-клеток и продукцию IL-2. В присутствии антитела к LAIR1 ch47H1 пролиферация Т-клеток и продукция ими IL-2 увеличивались по сравнению с контрольным антителом в диапазоне стимуляции антителом к CD3. Как показано на Фиг. 19B, антитело к CD3 стимулировало пролиферацию Т-клеток и продукцию гамма-интерферона (IFN-γ). В присутствии антитела к LAIR1 Hz47H1.v4 пролиферация Т-клеток i продукция ими IFN-γ увеличивались по сравнению с контрольным антителом в диапазоне стимуляции антителом к CD3.

[00534] Эти результаты демонстрируют, что взаимодействие LAIR-1 и коллагена может подавлять активацию Т-клеток в присутствии коллагена и что иллюстративные антитела к

LAIR-1, описанные в данном документе, могут ингибировать эту супрессию. Эти наблюдения подтверждают идею о том, что антитела к LAIR-1 могут усиливать иммунные ответы, включая пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов, в микроокружении, где наблюдается супрессия взаимодействия LAIR-1 с лигандом.

Пример 15

Получение и скрининг антител, связывающих LAIR-1 мыши

[00535] Иллюстративные антитела к LAIR-1, описанные в данном документе, связывают LAIR-1 человека и LAIR-1 яванского макака, но не связывают LAIR-1 мыши. Антитела, которые специфически связываются с LAIR-1 мыши, могут быть желательны для исследований на мышиных моделях.

[00536] Антитела к LAIR-1 мыши были получены с использованием фрагмента LAIR-1 мыши в качестве иммуногена. Рекомбинантные конструкции, содержащие фрагмент LAIR-1 мыши (АК 22-133 SEQ ID NO:149), были созданы и экспрессированы в клетках млекопитающих. Крыс иммунизировали мышиным белком LAIR-1 и ревакцинировали несколько раз, чтобы индуцировать образование высоких титров. У иммунизированных крыс отбирали кровь и определяли титры антител. Суспензии отдельных клеток лимфоцитов получали из селезенки и лимфатических узлов иммунизированных крыс, которые, как было определено, имели подходящие высокие титры антител. Лимфоциты сливали с клетками мышиной миеломы стандартными методами (например, электрослиянием). Клетки диспергировали в 96-луночные планшеты в содержащей HAT среде для селекции.

[00537] Антитела к LAIR-1 мыши подвергали скринингу на сходные связывающие и функциональные характеристики, как и иллюстративные антитела к LAIR-1 человека, описанные в данном документе. Подобные характеристики желательны для суррогатного антитела. «Суррогатное антитело», как правило, описывается как функционально эквивалентное антитело к терапевтическому антителу-кандидату (например, антитело к LAIR-1 человека), но при этом специфически связывающееся с ортологом мишени (например, LAIR-1 мыши), экспрессированным у предполагаемых видов животных.

[00538] Анализы ELISA и FACS использовали для скрининга антител на связывание с LAIR-1 мыши. Иллюстративное антитело 43H2 было выбрано, и вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи были клонированы в остов IgG2a мыши (ch43H2).

[00539] Аффинность связывания очищенного ch43H2 с LAIR-1 мыши измеряли с использованием системы Biacore (GE Healthcare LifeSciences). Данные связывания показаны в таблице 15.

Таблица 15

	LAIR-1 мыши		
Антитело	k_{on} $M^{-1}*c^{-1}$	k_{off} c^{-1}	K_D M
ch43H2	$5,3 \times 10^{5}$	$5,7 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-9}$

[00540] Антитело 43H2 секвенировали, а аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи описаны в данном документе как SEQ ID NO:131 и SEQ ID NO:132, соответственно. Последовательности CDR для антитела 43H2 обобщены в Таблице 7.

Пример 16

Влияние антител к LAIR-1 мыши на взаимодействие между LAIR-1 мыши и лигандами LAIR-1

[00541] Чтобы проверить, может ли антитело 43H2 к LAIR-1 мыши ингибировать или блокировать связывание LAIR-1 мыши с коллагеном, были проведены анализы ELISA. Мышиный коллаген типа 1 (BioRad) наносили на 384-луночный планшет MaxiSorp (Nunc) в концентрации 2 мкг/мл в PBS в течение ночи при 4°C. Планшет промывали PBS/0,05% Tween® 20 и блокировали буфером для анализа (PBS/1% BSA) в течение 1 часа при комнатной температуре. Антитело 43H2 предварительно инкубировали с 2 мкг/мл LAIR-1 мыши - hFc (Sino Biological) в течение 20 минут при комнатной температуре, добавляли в планшет и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет промывали и инкубировали с конъюгированным с HRP вторичным реагентом к Fc человека (Jackson ImmunoResearch) в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет промывали и проявляли раствором TMB Chromogen (Life Technologies) в течение 5 мин. Планшет считывали при 650 нм на планшетном ридере Spectramax (Molecular Devices).

[00542] Чтобы проверить, может ли антитело 43H2 к LAIR-1 мыши ингибировать или блокировать связывание LAIR-1 мыши с MARCO мыши, экспрессированным на клетках, были проведены анализы методом проточной цитометрии. HEK-293T (ATCC) трансфицировали 10 мкг плазмидной ДНК с использованием стандартных методов. Клетки инкубировали в течение 2 дней при 37°C, а затем промывали в буфере для окрашивания (PBS/1% BSA/0,1% азид натрия). Антитело 43H2 предварительно инкубировали с 2 мкг/мл

LAIR-1 мыши -hFc (Sino Biological) в течение 20 минут при комнатной температуре. Смесь антитело-белок затем инкубировали с 1×10^5 клеток/лунка в течение 1 часа при комнатной температуре. Клетки промывали буфером для окрашивания и к клеткам добавляли вторичный реагент к Fc человека, конъюгированного с Alexa Fluor 647, (Jackson ImmunoResearch), на 30 мин при 4°C. Клетки промывали в буфере для окрашивания и сигнал определяли методом проточной цитометрии на приборе Intellicyt (Sartorius).

[00543] Как показано на Фиг. 20, антитело 43H2 к LAIR-1 мыши ингибировало связывание LAIR-1 мыши - Fc с коллагеном, тогда как крысиный иммуноглобулин (IgG) не оказывал эффекта. Аналогично, антитело 43H2 к LAIR-1 мыши ингибировало связывание LAIR-1 мыши - Fc с MARCO, экспрессированным на клетках, дозозависимым образом. Напротив, крысиный IgG не оказывал никакого эффекта.

Пример 17

Ингибирование антителом к LAIR-1 мыши взаимодействия между LAIR-1 и лигандами LAIR-1

[00544] Для определения способности 43H2 ингибировать взаимодействие между LAIR-1 и белками внеклеточного матрикса, а также MARCO были проведены анализы на основе репортерных клеток.

[00545] Репортерные по LAIR-1 мыши клетки были получены способом, аналогичным получению клеток, репортерных по LAIR-1 человека и яванского макака, описанных в данном документе. Однако внеклеточный домен LAIR-1 мыши был слит с трансмембранным/внутриклеточным доменом PILRβ. Когда химерный рецептор активируется путем связывания с лигандом (например, коллагеном), DAP12 фосфорилируется и активирует NFAT-чувствительный промотор, который управляет экспрессией GFP.

[00546] 96-луночные планшеты Maxisorp (Nunc) покрывали 2 мкг/мл мышиного коллагена типа 1 (YoProteins), 10 мкг/мл мышиного коллагена типа 4 (Corning) или 2 мкг/мл рекомбинантного белка MARCO человека - his (собственного производства) в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали перед добавлением диапазона концентраций антитела 43H2 к LAIR-1 или контрольного антитела к KLH. Добавляли 4 x 10^5 клеток с репортерной конструкцией LAIR-1 мыши - PILRβ-GFP в 80 мкл RPMI 1640, содержащую 10% инактивированной теплом FBS (Gibco), и планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии на LSRFortessa™ Instrument (BD Biosystems) и анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo. Отрицательные и положительные сигналы GFP гейтировали с использованием измерений

активности неспецифического белка иммуноглобулина (отрицательный контроль) и антитела к LAIR-1 (положительный контроль, ThermoFisher Scientific) на репортерных клетках.

[00547] Как показано на Фиг. 21, экспрессия GFP индуцировалась, когда репортерные по LAIR-1 мыши клетки инкубировали с коллагеном 1, коллагеном 4 или MARCO. Антитело к LAIR-1 43H2 ингибировало экспрессию GFP дозозависимым образом для всех трех белков, в то время как контрольное антитело не оказывало никакого эффекта.

[00548] Другое исследование было проведено для проверки способности антитела к LAIR-1 43H2 ингибировать функциональное взаимодействие LAIR-1 мыши с белками, продуцируемыми клетками bEnd.3, как описано в данном документе. Был выполнен модифицированный вариант анализа на основе репортерных клеток, описанный выше. 1×10^5 опухолевых клеток bEnd.3 (ATCC) инкубировали с 4×10^5 клеток с репортерной конструкцией LAIR-1 мыши - PILRβ-GFP и антителом к LAIR-1 43H2 или контрольным антителом к KLH в диапазоне концентраций. Клетки с репортерной конструкцией LAIR-1 мыши - PILRβ-GFP метили с помощью CellTrace Violet (Thermo), чтобы отличить их от клеток bEnd.3. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C. Экспрессию GFP измеряли с помощью проточной цитометрии на Fortessa Analyzer (BD). Отрицательные и положительные сигналы GFP гейтировали с использованием измерений активности неспецифического белка иммуноглобулина (отрицательный контроль) и антитела к LAIR-1 (положительный контроль, ThermoFisher Scientific) на репортерных клетках.

[00549] Как показано на Фиг. 22, клетки bEnd.3 индуцировали экспрессию GFP в репортерных по LAIR-1 мыши клетках, демонстрируя экспрессию по меньшей мере одного функционального лиганда LAIR-1, вероятно, коллагена(-ов). Антитело к LAIR-1 43H2 ингибировало экспрессию GFP из репортерных клеток дозозависимым образом.

[00550] В совокупности эти результаты демонстрируют, что антитело к LAIR-1 мыши 43H2 имеет сходные характеристики с иллюстративными антителами к LAIR-1 человека, описанными в данном документе. Важно отметить, что антитело 43H2 является хорошим суррогатным антителом для будущих исследований на мышах.

Пример 18

Получение и скрининг антител к MARCO человека

[00551] Антитела к MARCO были получены с использованием внеклеточного домена MARCO человека в качестве иммуногена (АК 79-520 SEQ ID NO:154; R&D Systems). Мышей иммунизировали белком MARCO-ВКД-His и несколько раз ревакцинировали, чтобы индуцировать образование высоких титров. У иммунизированных мышей отбирали

кровь и определяли титры антител с помощью ELISA и FACS. Суспензии отдельных клеток лимфоцитов получали из селезенки и лимфатических узлов иммунизированных мышей, которые, как было определено, имели подходящие высокие титры антител. Лимфоциты сливали с клетками мышиной миеломы стандартными методами (например, электрослиянием). Клетки диспергировали в 96-луночные планшеты в содержащей HAT среде для селекции.

[00552] Анализы ELISA, FACS и ИГХ использовали для скрининга антител на связывание с MARCO человека. Антитела, которые связывались с MARCO человека, но не связывались с другими белками или коллагенами семейства SCARA (рецепторов-мусорщиков класса A), были отобраны для очистки и дальнейшего анализа.

Пример 19

Характеристика антител к MARCO человека

[00553] Репрезентативные антитела к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3 были секвенированы, и аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи описаны в данном документе и обобщены в Таблице 16.

Таблица 16

Антитело	Вариабельная область тяжелой цепи	Вариабельная область легкой цепи
6D8	SEQ ID NO:160	SEQ ID NO:161
10G4	SEQ ID NO:162	SEQ ID NO:163
15A3	SEQ ID NO:164	SEQ ID NO:165

[00554] CDR вариабельных областей тяжелой и легкой цепей для отдельных антител описаны в таблицах 8-10 и в виде SEQ ID NO:178-224.

[00555] Связывание иллюстративных антител к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3 с клетками, экспрессирующими MARCO, оценивали с помощью проточной цитометрии. Клетки включали клетки 721.221, стабильно экспрессирующие MARCO (721.221-MARCO, описанные в данном документе), и клетки 293T были транзиентно трансфицированы MARCO или другими белками-членами семейства рецепторов-мусорщиков (CD163L, MSR1 и SCARA5) с использованием стандартных способов. Исходные клетки 721.221, клетки 721.221-MARCO, исходные клетки 293T, клетки 293T-CD163, клетки 293T-MSR1, клетки 293T-SCARA5 и клетки 293T-MARCO (2×10^5 клеток/лунка) промывали в PBS,

метили Live/Dead Blue Fixable Dye (ThermoFisher Scientific), промывали в буфере для окрашивания (PBS/2% FBS/0,1% азид натрия) с Fc Block™ (BD Biosciences) и инкубировали с 2,5 мкг/мл антител к MARCO 6D8, 10G4, или 15A3 в течение 30 минут при комнатной температуре. Связывание обнаруживали с использованием меченного Alexa647 вторичного антитела к IgG мыши (Jackson ImmunoResearch). Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии на приборе LSRFortessa™ (BD Biosciences) и с использованием программного обеспечения FlowJo. Живые клетки гейтировали перед анализом. Рассчитывали процент живых клеток, связанных антителами в каждой субпопуляции (% положительных по связыванию мкАт) и среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ). Неспецифическое фоновое окрашивание определяли только со вторичным антителом.

[00556] Как показано на Фиг. 23, антитела к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3 связывались с клетками 721.221-MARCO и клетками 293T-MARCO. Напротив, антитела не связывались с клетками 293T, экспрессирующими CD163L, MSR1 или SCARA5, или с любой из исходных линий клеток. Эти данные демонстрируют применимость и специфичность этих антител к MARCO для проточной цитометрии.

[00557] Затем связывание антител к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3 с клетками, экспрессирующими MARCO, оценивали с помощью иммуногистохимии (ИГХ). Клетки включали 721.221-MARCO, 721.221-COL17A1, исходные 721.221, 293T-MARCO, 293T-SCARA5, 293T-COL13A1 и исходные 293T.

[00558] Трансфицированные клетки 293T осаждали путем центрифугирования, клеточные осадки фиксировали в течение ночи в 10% формалине при 4°C, заключали в Histogel™ (Richard-Allan Scientific), обрабатывали в парафине с использованием гистопроцессора Leica в течение ночи и заливали в формы для тканей из нержавеющей стали с использованием Leica HistoCore Arcadia. Дерматом использовали для изготовления тканевых микрочипов из клеточного осадка, из которых вырезали срезы и готовили микропрепараты. Антитела к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3 разбавляли 1:1 в разбавителе антител (Biocare Medical) и проводили ИГХ окрашивание с использованием двухэтапного обнаружения мышиного HRP-полимера. Образцы предварительно обрабатывали Diva Decloake и блокировали раствором для блокирования пероксидазы intelliPATH FLX™ и Background Punisher (Biocare Medical). Были добавлены антитела 6D8, 10G4 и 15A3, а затем мышиный вторичный реагент intelliPATH™, третичный реагент HRP, хромоген DAB и контрастный краситель гематоксилин (все от Biocare Medical). Ткани промывали и добавляли реагент Bluing (Ventana).

[00559] Клетки 721.221 были проанализированы с использованием полностью

автоматизированной исследовательской платформы для окрашивания Leica BOND RX. Антитела к MARCO 6D8, 10G4 и 15A3 разбавляли 1:1 или готовили в концентрации 10 мкг/мл в разбавителе для первичных антител (Leica) и ИГХ окрашивание проводили с помощью набора Bond Polymer Refine Detection (Leica). Образцы предварительно обрабатывали Diva Decloaker и блокировали раствором для блокирования пероксидазы intelliPATH FLX™. Добавляли антитела 6D8, 10G4 и 15A3, а затем кроличий вторичный реагент к IgG мыши, конъюгированный с HRP третичный реагент к Plot кролика, хромоген DAB Refine и контрастный краситель гематоксилин.

[00560] Как показано в таблице 17, все три антитела к MARCO специфически окрашивали клетки MARCO без обнаруживаемого сигнала в клетках, экспрессирующих другие белки, т.е. COL13A1, SCARA или COL17A1. Эти данные демонстрируют полезность и специфичность этих клонов антител к MARCO для целей ИГХ.

Таблица 17

Антитело	293T - Трансфицированные клетки			Стабильные линии клеток 721.221		
	COL13A1	SCARA	MARCO	Исходное	COL17A1	MARCO
6D8	-	-	+++	-	-	+++
10G4	-	-	+++	-	-	+++
15A3	-	-	+++	-	-	+++

[00561] Хотя вышеизложенное настоящее изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера в целях ясности понимания, описания и примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, предназначены только для примера, и специалисты в данной области техники признают многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются вариантами осуществления.

[00562] Все публикации, патенты, заявки на патенты, интернет-сайты и последовательности номеров доступа/баз данных, включая как полинуклеотидные, так и полипептидные последовательности, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка, интернет-сайт или номер

доступа/последовательность базы данных были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки.

[00563] Ниже приведены последовательности, описанные в заявке. Последовательности CDR перечислены в таблицах 1-10 как SEQ ID NO: 9-114 и 178-224.

Аминокислотная последовательность LAIR-1 человека с подчеркнутой предсказанной сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:1)

MSPHPTALLGLVLCLAQTIHTQEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLE
RESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVK
ETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYILIGVSVVFLFCLLLLV
LFCLHRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDRETDTSAL
AAGSSQEVTYAQLDHWALTQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH

Аминокислотная последовательность LAIR-1 человека без предсказанной сигнальной последовательности (SEQ ID NO:2)

QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSES
EARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQ
RPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYILIGVSVVFLFCLLLLVLFCLHRQNQIKQGPPRSKDE
EQKPQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDRETDTSALAAGSSQEVTYAQLDHWAL
TQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH

Внеклеточный домен LAIR-1 человека (АК 22-165) (SEQ ID NO:3)

QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSES
EARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQ
RPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY

Аминокислотная последовательность Ig-подобного домена типа C2 LAIR-1 человека (АК 29-117) (SEQ ID NO:4)

PSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRIDS
VSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLE

Аминокислотная последовательность LAIR-1 яванского макака с подчеркнутой предсказанной сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:5)

MSPHPTALLGLVLCLAQTIHAQEGPLPRPSISAEPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLE
REDRSKFNDTKDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVV

KETSGDTDSPVTEPDSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLSAEHLYILIGVSVVFLFCLLLL
VLFFLHRQNQMKQGPPRSKDEEQKLQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDRETDTS
APAAGSSQEVTYAQLDHWALTWRTAQAVSPQSTEPMAESSTYAAVARH

Аминокислотная последовательность LAIR-1 яванского макака без предсказанной сигнальной последовательности (SEQ ID NO:6)
QEGPLPRPSISAEPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFNDTKDVSQASPSES
EARFRIDSVSEGNAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVVKETSGDTDSPVTEPDSSAGPT
QRPSDNSHNEHAPASQGLSAEHLYILIGVSVVFLFCLLLLVLFFLHRQNQMKQGPPRSKD
EEQKLQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDRETDTSAPAAGSSQEVTYAQLDHWA
LTWRTAQAVSPQSTEPMAESSTYAAVARH

Внеклеточный домен LAIR-1 яванского макака (АК 22-165) (SEQ ID NO:7)
QEGPLPRPSISAEPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFNDTKDVSQASPSES
EARFRIDSVSEGNAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVVKETSGDTDSPVTEPDSSAGPT
QRPSDNSHNEHAPASQGLSAEH

Аминокислотная последовательность Ig-подобного домена типа C2 LAIR-1 яванского макака (АК 29-117) (SEQ ID NO:8)
EPGTVIPPGRPVTIVCRGPVGVDQFRLEREDRSKFNDTKDVSQASPSESEARFRIDSVSEG
NAGHYRCLYVKSTRWSEHSDYLDLVVK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 47A1 (SEQ ID NO:115)
EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAIHWVRQAPGKGLEWVARIRSKSTNY
ATYYADSVKDRFTISRDDSQSMVFLQMNNLKTEDTAMYYCVRENWYYYALDYWGQG
TSVTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 47A1 (SEQ ID NO:116)
DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLTWYQQKQGKSPQVLVYNAKTLEDGVP
SRFSGSESGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSTPFTFGSGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 47H1 (SEQ ID NO:117)

EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNN
YATFYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTDDTAMYYCVRDRAGFFAYWGQGTP
VTVSA

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 47H1 (SEQ ID NO:118)
DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLGWYRQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPS
RFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVIYYCQQLYSTPLTFGSGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи Hz47H1.v4 (SEQ ID NO:119)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNYN
YATFYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTT
VTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи Hz47H1.v4 (SEQ ID NO:120)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLTFGGGTKVEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 57D12 (SEQ ID NO:121)
QVQLQQSGAELARPGASVNLSCRASGYSFTSFGISWVKQRTGQGLEWIGEIYPRSDNTF
YNEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFCARHFGSSSFDYWGQGTTLTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 57D12 (SEQ ID NO:122)
ENVLTQSPPIMAASLGQKVTMTCSASSSVSSIYFHWYQQKSGTSPKPLIHRASNLASGVP
ARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYCQQWSGYPLTFGGGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 61H4 (SEQ ID NO:123)
EVQLQQSGPEVLKPGASVKISCKASGYTFTDYYYMNWVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGA
TSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDGYSSNYYTMDYWGQG
TSVTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 61H4 (SEQ ID NO:124)
DVQMIQSPSSLSASLGDIVTMTCQASQGTSINLNWFQQKPGKAPKLLIYGASNLEDGVPS
RFSGSRYGTDFTLTISSLEDEDMATYFCLQHTYLPYTFGGGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 62G10 (SEQ ID NO:125)
EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCATSGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNF
ATYYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRGPYFDYWGQGTTLTV
SS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 62G10 (SEQ ID NO:126)
DIQMTQSPASQSASLGESVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKSPQLLIYAATSLADGVPS
RFSGSGSGTKFSFKISNLQAEDFVTYYCQQLYSTPYTFGGGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи Hz62G10.v1 (SEQ ID NO:127)
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNF
ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGQGTLVTV
SS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи Hz62G10.v1 (SEQ ID NO:128)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 108D10 (SEQ ID NO:129)
EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNN
YATYYADSVKDRFTISRDDSESMLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRDRYGGAMAYWGQG
TSVTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 108D10 (SEQ ID

NO:130)
DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGNVPRLLISSATSLETGVPSR
FSGSGSGKDYTLSLTSLQSEDVATYYCQQYWTIPYTFGGGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 43H2 (SEQ ID NO:131)
EVQLVESGGGLVQPGRSLKVSCAASGFTFSNYGIHWIRQAPTKGLEWVASISPSGRSTYF
RDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLDSLRSEDTATYYCATGINYSSFDYWGQGVMVTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 43H2 (SEQ ID NO:132)
DIVMTQSPTSMSISVGDRVTMNCKASQNVGSHVDWYQQKTGQSPKLLISTASNRYTGV
PDRFTGSGSGTDFTFTINNMQTEDLAVYYCMQSNSYPPTFGGGTKLELK

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Hz47H1.v4 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:133)
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRTKNYNYATFYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDT
AVYYCVRDRAGFFAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Hz47H1.v4 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:134)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNYN
YATFYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRDRAGFFAYWGQGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Аминокислотная последовательность легкой цепи Hz47H1.v4 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:135)
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWY
QQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Аминокислотная последовательность легкой цепи Hz47H1.v4 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:136)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLGWYQQKPGKAPKLLIYAATSLAEGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Hz62G10.v1 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:137)
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNINAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNFATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDT
AVYYCVRGPYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Hz62G10.v1 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:138)
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFNINAMNWVRQAPGKGLEWVARIRTKNNNF
ATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRGPYFDYWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE

QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Аминокислотная последовательность легкой цепи Hz62G10.v1 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:139)
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWY
QQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Аминокислотная последовательность легкой цепи Hz62G10.v1 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:140)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYSTPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Константная область IgG1 человека - CH1, шарнир, CH2 и CH3 (SEQ ID NO:141)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Константная область E233A/L235A IgG1 человека (SEQ ID NO:142)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Константная область L234A/L235A IgG1 человека (SEQ ID NO:143)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

Константная область L234A/L235A/P329G IgG1 человека (SEQ ID NO:144)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

Константная область N297G IgG1 человека (SEQ ID NO:145)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Константная область N297G/H310A IgG1 человека (SEQ ID NO:146)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
GSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Человеческая константная область легкой цепи каппа (SEQ ID NO:147)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ

DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Константная область легкой цепи лямбда человека (SEQ ID NO:148)
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS
KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Аминокислотная последовательность LAIR-1 мыши с подчеркнутой предсказанной сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:149)
MSLHPVILLVLVLCLGWKINTQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNM
VRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKE
NVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYIFTVVSVIFLLCLSALLFCFLRHRQKKQGLPNNKRQQQ
RPEERLNLATNGLEMTPDIVADDRLPEDRWTETWTPVAGDLQEVTYIQLDHHSLTQRA
VGAVTSQSTDMAESSTYAAIIRH

Аминокислотная последовательность LAIR-1 мыши без предсказанной сигнальной последовательности (SEQ ID NO:150)
QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTE
DEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSI
YIFTVVSVIFLLCLSALLFCFLRHRQKKQGLPNNKRQQQRPEERLNLATNGLEMTPDIVA
DDRLPEDRWTETWTPVAGDLQEVTYIQLDHHSLTQRAVGAVTSQSTDMAESSTYAAIIR
H

Внеклеточный домен LAIR-1 мыши (АК 22-144) (SEQ ID NO:151)
QEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTE
DEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSI
Y

Аминокислотная последовательность Ig-подобного домена типа C2 LAIR-1 мыши (АК 27-114) (SEQ ID NO:152)
PDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIG
PVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTL

Гексагистидиновая пептидная метка (SEQ ID NO:153)
HHHHHH

MARCO человека (SEQ ID NO:154)
MRNKKILKEDELLSETQQAAFHQIAMEPFEINVPKPKRRNGVNFSLAVVVIYLILLTAGA
GLLVVQVLNLQARLRVLEMYFLNDTLAAEDSPSFSLLQSAHPGEHLAQGASRLQVLQA
QLTWVRVSHEHLLQRVDNFTQNPGMFRIKGEQGAPGLQGHKGAMGMPGAPGPPGPPA
EKGAKGAMGRDGATGPSGPQGPPGVKGEAGLQGPQGAPGKQGATGTPGPQGEKGSKG
DGGLIGPKGETGTKGEKGDLGLPGSKGDRGMKGDAGVMGPPGAQGSKGDFGRPGPPG
LAGFPGAKGDQGQPGLQGVPGPPGAVGHPGAKGEPGSAGSPGRAGLPGSPGSPGATGL
KGSKGDTGLQGQQGRKGESGVPGPAGVKGEQGSPGLAGPKGAPGQAGQKGDQGVKG
SSGEQGVKGEKGERGENSVSVRIVGSSNRGRAEVYYSGTWGTICDDEWQNSDAIVFCR
MLGYSKGRALYKVGAGTGQIWLDNVQCRGTESTLWSCTKNSWGHHDCSHEEDAGVE
CSV

Внеклеточный домен MARCO человека (АК 65-520) (SEQ ID NO:155)
VQVLNLQARLRVLEMYFLNDTLAAEDSPSFSLLQSAHPGEHLAQGASRLQVLQAQLTW
VRVSHEHLLQRVDNFTQNPGMFRIKGEQGAPGLQGHKGAMGMPGAPGPPGPPAEKGA
KGAMGRDGATGPSGPQGPPGVKGEAGLQGPQGAPGKQGATGTPGPQGEKGSKGDGGL
IGPKGETGTKGEKGDLGLPGSKGDRGMKGDAGVMGPPGAQGSKGDFGRPGPPGLAGFP
GAKGDQGQPGLQGVPGPPGAVGHPGAKGEPGSAGSPGRAGLPGSPGSPGATGLKGSKG
DTGLQGQQGRKGESGVPGPAGVKGEQGSPGLAGPKGAPGQAGQKGDQGVKGSSGEQG
VKGEKGERGENSVSVRIVGSSNRGRAEVYYSGTWGTICDDEWQNSDAIVFCRMLGYSK
GRALYKVGAGTGQIWLDNVQCRGTESTLWSCTKNSWGHHDCSHEEDAGVECSV

Коллаген-подобный домен MARCO человека (АК 147-419) (SEQ ID NO:156)
KGEQGAPGLQGHKGAMGMPGAPGPPGPPAEKGAKGAMGRDGATGPSGPQGPPGVKG
EAGLQGPQGAPGKQGATGTPGPQGEKGSKGDGGLIGPKGETGTKGEKGDLGLPGSKGD
RGMKGDAGVMGPPGAQGSKGDFGRPGPPGLAGFPGAKGDQGQPGLQGVPGPPGAVG
HPGAKGEPGSAGSPGRAGLPGSPGSPGATGLKGSKGDTGLQGQQGRKGESGVPGPAGV
KGEQGSPGLAGPKGAPGQAGQKGDQGVKGSSGEQGVKGEKGERGE

Домен SRCR MARCO человека (АК 424-519) (SEQ ID NO:157)
VRIVGSSNRGRAEVYYSGTWGTICDDEWQNSDAIVFCRMLGYSKGRALYKVGAGTGQI
WLDNVQCRGTESTLWSCTKNSWGHHDCSHEEDAGVECS

Константная область L234F/L235E/P331G IgG1 человека (SEQ ID NO:158)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAGIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

Константная область L234A/L235A/P331G IgG1 человека (SEQ ID NO:159)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAGIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 6D8 (SEQ ID NO:160)
QVQLKESGPGLVAPSQSLSIACTVSGFSLTNYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNY
NSTLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCARNSGDWYFDVWGPGTTVTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 6D8 (SEQ ID NO:161)
DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPHLLIYWAST
RESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYDYPPTFGSGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 10G4 (SEQ ID NO:162)
QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYN
SALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCASQNWDVNSALDYWGQGTSVTVS
S

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 10G4 (SEQ ID NO:163)
DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYTATNLADGVP

SRFSGSGSGTQYSLRINRLQSEDFGNYYCQHFWNAPWTFGGGTKLEIK

Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи 15A3 (SEQ ID NO:164)
EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGT
SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDYDRGDYVMDYW
GQGTSVTVSS

Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи 15A3 (SEQ ID NO:165)
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLELK

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 6D8 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:166)
<u>MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC</u>QVQLKESGPGLVAPSQSLSIACTVSGFSLTNYAISWV
RQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNYNSTLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNC
ARNSGDWYFDVWGPGTTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEP
VTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKK
IEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQIS
WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIE
RTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNY
KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 6D8 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:167)
QVQLKESGPGLVAPSQSLSIACTVSGFSLTNYAISWVRQPPGKGLEWLGVIWTGGGTNY
NSTLKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYNCARNSGDWYFDVWGPGTTVTVSS
AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGG
PSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYN
STLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE
MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK
KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Аминокислотная последовательность легкой цепи 6D8 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:168)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQK
NYLAWYQQKPGQSPHLLIYWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQ
QYYDYPPTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKI
DGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF
NRNEC

Аминокислотная последовательность легкой цепи 6D8 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:169)

DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPHLLIYWAST
RESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYDYPPTFGSGTKLEIKRADAAP
TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDST
YSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 10G4 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:170)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSSYPISWV
RQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCA
SQNWDVNSALDYWGQGTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPE
PVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDK
KIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQ
ISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPI
ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELN
YKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 10G4 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:171)

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSSYPISWVRQPPGKGLEWLGIIWTGGGTNYN
SALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCASQNWDVNSALDYWGQGTSVTVS
SAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
DLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGG
PSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYN
STLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEE
MTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK

KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Аминокислотная последовательность легкой цепи 10G4 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:172)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWY
QQKQGKSPQLLVYTATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLRINRLQSEDFGNYYCQHFWNA
PWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSE
RQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNE
C

Аминокислотная последовательность легкой цепи 10G4 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:173)

DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYTATNLADGVP
SRFSGSGSGTQYSLRINRLQSEDFGNYYCQHFWNAPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFP
PSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSST
LTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 15A3 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:174)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMY
WVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAV
YYCARLRSPYDYDRGDYVMDYWGQGTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTL
GCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVA
HPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVV
DVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCK
VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEW
TNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTT
KSFSRTPGK

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи 15A3 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:175)

EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGT
SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYYCARLRSPYDYDRGDYVMDYW
GQGTSVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSG
VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPC

KCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTA
QTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAP
QVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSY
FMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

Аминокислотная последовательность легкой цепи 15A3 с подчеркнутой сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:176)
MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYM
HWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSR
ELPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG
SERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR
NEC

Аминокислотная последовательность легкой цепи 15A3 без сигнальной последовательности (SEQ ID NO:177)
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYTYMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES
GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPLTFGAGTKLELKRADAAPTVS
IFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSM
SSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

Аминокислотная последовательность LAIR-2 человека с подчеркнутой предсказанной сигнальной последовательностью (SEQ ID NO:225)
MSPHLTALLGLVLCLAQTIHTQEGALPRPSISAEPGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLE
REDRAKYKDSYNVFRLGPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLV
KESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAP

Аминокислотная последовательность LAIR-2 человека без предсказанной сигнальной последовательности (SEQ ID NO:226)
QEGALPRPSISAEPGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSE
SEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSGGPDSPDTEPGSSAGTV
PGTEASGFDAP

Аминокислотная последовательность Ig-подобного домена типа C2 LAIR-2 человека (AK 29-177) (SEQ ID NO: 227)
PSISAEPGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSESEARFHID

SVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLE

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом связанного с лейкоцитами иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR-1), в котором: (i) связывающий агент связывается с LAIR-1 человека и с LAIR-1 яванского макака, (ii) связывающий агент связывается с LAIR-1 человека с константой диссоциации (K_D) менее 1 x 10^{-9} M, и/или (iii) связывающий агент связывается с LAIR-1 яванского макака с K_D менее 1×10^{-8} M; и при этом связывающий агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

2. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом связанного с лейкоцитами иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR-1 – англ.: leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1), причем связывающий агент содержит
   (a) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую определяющую комплементарность область (CDR)1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 117, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 (VL), CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 118; или
   (b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 120.

3. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом связанного с лейкоцитами иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR-1), причем связывающий агент содержит:
   (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30;

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30;

(c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30;

(d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; или

(e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:36, и CDR3 VH, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37; и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38, CDR2 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, и CDR3 VL, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

4. Связывающий агент по п. 2, отличающийся тем, что:

(a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25,

CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:41, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:43, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:44, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:41, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:42, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:45, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:37, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:38, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:40.

5. Связывающий агент по п. 2 или п. 3, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 117, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с

аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:118.

6. Связывающий агент по п. 2 или п. 3, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118.

7. Связывающий агент по п. 2 или п. 4, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 119, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120.

8. Связывающий агент по п. 2 или п. 4, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 119, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 90% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:120.

9. Связывающий агент по п. 2 или п. 4, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120.

10. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом LAIR-1, причем связывающий агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:120, при этом связывающий агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

11. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом LAIR-1, причем связывающий агент содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 115, и вариабельную область легкой цепи,

содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 116;

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 121, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 122;

(c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 123, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 124;

(d) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 125, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 126;

(e) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 127, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 128; или

(f) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 129, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 130.

12. Связывающий агент по п. 11, отличающийся тем, что:

(i) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12,

CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24;

(ii) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:46, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:52, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:53, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:46, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:54, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:47, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48,

CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:56, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:59, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61;

(iii) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:69, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:63, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:67; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:72, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:73,

CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:76, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77;

(iv) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:78, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:82, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:83, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:78, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:84, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:85, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:86, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:39, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:87; или

(v) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25,

CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:88, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:88, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:91, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:92; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:35, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:94, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:95, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:96, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:97, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98.

13. Связывающий агент по п. 11 или п. 12, отличающийся тем, что:

(a) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:115, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей

мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:116,

(b) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:121, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:122,

(c) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:123, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:124,

(d) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:125, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:126,

(e) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:127, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:128, или

(f) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:129, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:130.

14. Связывающий агент по п. 11 или п. 12, отличающийся тем, что:

(a) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116;

(b) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:121, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:122;

(c) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:123, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124;

(d) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:125, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:126;

(e) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:127, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:128; или

(f) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:129, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130.

15. Связывающий агент по любому из пп. 1–14, который представляет собой антитело.

16. Связывающий агент по любому из пп. 1–15, который представляет собой моноклональное антитело.

17. Связывающий агент по любому из пп. 1–5 и 7–13, который представляет собой химерное антитело или гуманизированное антитело.

18. Связывающий агент по любому из пп. 1–17, который представляет собой биспецифическое антитело или полиспецифическое антитело.

19. Связывающий агент по любому из пп. 1–18, который представляет собой антитело IgG1, антитело IgG2 или антитело IgG4, необязательно, IgG1 человека, антитело IgG2 человека или антитело IgG4 человека.

20. Связывающий агент по любому из пп. 1–19, который содержит легкую цепь каппа или легкую цепь лямбда, необязательно легкую цепь каппа человека или легкую цепь лямбда человека.

21. Связывающий агент по любому из пп. 1–18, который представляет собой фрагмент антитела, содержащий по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт.

22. Связывающий агент по п. 21, отличающийся тем, что фрагмент антитела представляет собой Fab, Fab′, $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, одноцепочечное антитело, антитело с двойной вариабельной областью, диатело или наноантитело.

23. Связывающий агент по любому из пп. 1–4 и 7–10, отличающийся тем, что связывающий агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность с по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 134, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность с по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO:136.

24. Связывающий агент по любому из пп. 11–14, отличающийся тем, что связывающий агент представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность с по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO: 138, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность с по меньшей мере 90% идентичности с SEQ ID NO:140.

25. Связывающий агент или антитело по любому из пп. 1–24, имеющее одно или более из следующих свойств:

(i) связывает LAIR-1 человека;

(ii) связывает LAIR-1 яванского макака;

(iii) не связывает LAIR-1 мыши;

(iv) не связывает LAIR-2 человека;

(v) представляет собой антагонист LAIR-1;

(vi) ингибирует активность LAIR-1;

(vii) ингибирует сигналинг LAIR-1 в клетках, которые экспрессируют LAIR-1;

(viii) ингибирует связывание LAIR-1 с коллагеном;

(ix) ингибирует связывание LAIR-1 с MARCO;

(x) ингибирует связывание LAIR-1 с COLEC12;

(xi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию миелоидных клеток;

(xii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности миелоидных клеток;

(xiii) восстанавливает активацию FcR в миелоидных клетках;

(xiv) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов в миелоидных клетках;

(xv) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию NK-клеток;

(xvi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности NK-клеток;

(xvii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности Т-клеток; и/или

(xviii) ингибирует активность MDSC.

26. Антитело, которое специфически связывается с внеклеточным доменом LAIR-1 человека, причем указанное антитело содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136.

27. Антитело, которое специфически связывается с внеклеточным доменом LAIR-1 человека, причем указанное антитело содержит тяжелую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:138, и легкую цепь, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:140.

28. Связывающий агент по любому из пп. 1–25 или антитело по п. 26 или п. 27, присоединенные к удлиняющему период полужизни фрагменту.

29. Антитело, которое конкурирует со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27 за связывание с LAIR-1.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающий агент по любому из пп. 1–25 или антитело по п. 26 или п. 27 и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Выделенный полинуклеотид или полинуклеотиды, кодирующие связывающий агент по любому из пп. 1–25 или антитело по п. 26 или п. 27.

32. Вектор или векторы, содержащие полинуклеотид или полинуклеотиды по п. 31.

33. Выделенная клетка, содержащая полинуклеотид или полинуклеотиды по п. 31.

34. Выделенная клетка, содержащая вектор или векторы по п. 32.

35. Выделенная клетка, продуцирующая связывающий агент по любому из пп. 1–25 или антитело по п. 26 или п. 27.

36. Способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном в смеси клеток, включающий приведение смеси клеток в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

37. Способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO в смеси клеток, включающий приведение смеси клеток в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

38. Способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 в смеси клеток, включающий приведение смеси клеток в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

39. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой коллагеном активности LAIR-1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

40. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидной клетки или активности миелоидных клеток, включающий приведение миелоидной клетки в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26. или п. 27.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что миелоидная клетка представляет собой моноцит, макрофаг, дендритную клетку или APC.

42. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии активности естественных клеток-киллеров, включающий приведение естественных клеток-киллеров в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

43. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клетки или активности Т-клетки, включающий приведение Т-клетки в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что Т-клетка представляет собой

цитотоксическую Т-клетку (CTL).

45. Способ нарушения, ингибирования или блокирования активности миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), включающий приведение MDSC в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

46. Способ нарушения, ингибирования или блокирования активности регуляторной Т-клетки (Treg), включающий приведение регуляторной Т-клетки со связывающим агентом по любому из пп. 1–25 или антителом по п. 26 или п. 27.

47. Способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с коллагеном у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25 или антитела по п. 26 или п. 27.

48. Способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с MARCO у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

49. Способ нарушения, ингибирования или блокирования связывания LAIR-1 с COLEC12 у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

50. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой коллагеном активности LAIR-1 у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

51. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии миелоидной клетки или активности миелоидной клетки у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что миелоидная клетка представляет собой моноцит, макрофаг, дендритную клетку или APC.

53. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии естественной клетки-киллера или активности естественной клетки-киллера у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

54. Способ нарушения, ингибирования или блокирования индуцируемой LAIR-1 супрессии Т-клетки или активности Т-клетки у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что Т-клетка представляет собой цитотоксическую Т-клетку (CTL).

56. Способ нарушения, ингибирования или блокирования активности миелоидной клетки-супрессора (MDSC) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

57. Способ нарушения, ингибирования или блокирования активности регуляторной Т-клетки (Treg) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

58. Способ лечения злокачественного новообразования у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что злокачественное новообразование

представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, мезотелиому, рак желудка, NSCLC, рак шейки матки и эндоцервикальный рак, рак желчевыводящих путей, SCCHN, уротелиальный рак мочевого пузыря, CRC, рак пищевода, рак яичников, RCC, рак предстательной железы или меланому.

60. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

61. Способ повышения или усиления иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

62. Способ активации или усиления стойкого или долговременного иммунного ответа на опухоль или опухолевые клетки у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

63. Способ ингибирования рецидива опухоли или повторного роста опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27 или фармацевтической композиции по п. 30.

64. Способ индуцирования стойкого или долговременного иммунитета, который ингибирует рецидив опухоли или повторный рост опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

65. Способ по любому из пп. 60–64, отличающийся тем, что опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, рак молочной железы, мезотелиому, рак желудка, NSCLC, рак шейки матки и эндоцервикальный рак, рак желчевыводящих путей, SCCHN, уротелиальный рак мочевого пузыря, CRC, рак пищевода, рак яичников, RCC, рак предстательной железы или меланому.

66. Способ активации миелоидных клеток в микроокружении опухоли у субъекта с опухолью, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что миелоидные клетки представляют собой дендритные клетки.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что миелоидные клетки представляют собой моноциты или макрофаги.

69. Способ активации Т-клеток в микроокружении опухоли у субъекта с опухолью, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества связывающего агента по любому из пп. 1–25, антитела по п. 26 или п. 27, или фармацевтической композиции по п. 30.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что Т-клетки представляют собой цитотоксические Т-клетки (CTL).

71. Способ по любому из пп. 47–70, отличающийся тем, что связывающий агент или антитело вводят в виде части комбинированной терапии.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что комбинированная терапия включает по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PD-1.

74. Способ по любому из пп. 47–72, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

75. Способ получения связывающего агента по любому из пп. 1–25 или антитела по п. 26 или п. 27, включающий:

(a) культивирование клетки по п. 33, п. 34 или п. 35, и

(b) выделение связывающего агента или антитела.

76. Способ по п. 75, дополнительно включающий очистку связывающего агента или антитела, необязательно дополнительно включающий составление связывающего агента или антитела в виде стерильной фармацевтической композиции.

77. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом LAIR-1 мыши, причем связывающий агент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 131, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 132.

78. Связывающий агент по п. 77, отличающийся тем, что:

(a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:105, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:107, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:108, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:103, и

CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:104; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:109, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:113, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114.

79. Связывающий агент по п. 77 или п. 78, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 131 и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 90% идентичности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:132.

80. Связывающий агент по п. 77 или п. 78, отличающийся тем, что вариабельная область тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:131, и/или вариабельная область легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:132.

81. Связывающий агент, который специфически связывается с внеклеточным доменом MARCO, причем связывающий агент содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 160, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 161;

(b) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 162, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 163; или

(c) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH из SEQ ID NO: 164, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из SEQ ID NO: 165.

82. Связывающий агент по п. 81, отличающийся тем, что:

(i) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179,

CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:184, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:178, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:186, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:187, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:179, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:180, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:181, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:183; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:188, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:189, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:190, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:191, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:192, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:193;

(ii) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:200, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:185, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:194, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:201, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:202, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:195, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:196, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:197, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:198, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:199; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:203, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:204, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:205, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:206, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:207, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:208; или

(iii) (a) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214;

(b) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:215, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:216, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211,

CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214;

(c) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:209, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:217, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:214;

(d) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:218, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:210, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:211, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:212, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:213; или

(e) CDR1 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:219, CDR2 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:220, CDR3 VH включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:221, CDR1 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:222, CDR2 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:223, и CDR3 VL включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:224.

83. Связывающий агент по п. 81 или п. 82, отличающийся тем, что:

(a) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:160, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:161,

(b) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:162, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:163, или

(c) вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 80%

идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:164, и/или вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 80% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:165.

84. Связывающий агент по п. 81 или п. 82, отличающийся тем, что:
(a) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:160, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:161;
(b) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:162, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:163; или
(c) вариабельная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:164, и/или вариабельная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:165.

85. Связывающий агент по любому из пп. 81–84, который представляет собой антитело.

86. Связывающий агент по любому из пп. 81–85, который представляет собой моноклональное антитело.

87. Связывающий агент по любому из пп. 81–83, который представляет собой химерное антитело или гуманизированное антитело.

88. Связывающий агент по любому из пп. 81–87, который представляет собой биспецифическое антитело или полиспецифическое антитело.

89. Связывающий агент по любому из пп. 81–88, который представляет собой антитело IgG1, IgG2 или IgG4, необязательно IgG1 человека, IgG2 человека или антитело IgG4 человека.

90. Связывающий агент по любому из пп. 81–89, который содержит легкую цепь каппа или легкую цепь лямбда, необязательно легкую цепь каппа человека или легкую цепь лямбда человека.

91. Связывающий агент по любому из пп. 81–88, который представляет собой фрагмент антитела, содержащий по меньшей мере один антигенсвязывающий сайт.

92. Связывающий агент по п. 91, отличающийся тем, что фрагмент антитела представляет собой Fab, Fab′, $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, одноцепочечное антитело, антитело с двойной вариабельной областью, диатело или наноантитело.

93. Связывающий агент по любому из пп. 81–92, который содержит обнаруживаемый фрагмент.

94. Связывающий агент по п. 93, отличающийся тем, что обнаруживаемый фрагмент представляет собой флуоресцентную метку, биолюминесцентную метку, хемилюминесцентную метку, фермент, небольшую молекулу, радиоизотоп или коллоидное золото.

95. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающий агент по любому из пп. 81–94 и фармацевтически приемлемый носитель.

96. Выделенный полинуклеотид или полинуклеотиды, кодирующие связывающий агент по любому из пп. 81–92.

97. Вектор или векторы, содержащие полинуклеотид или полинуклеотиды по п. 96.

98. Выделенная клетка, содержащая полинуклеотид или полинуклеотиды по п. 96.

99. Выделенная клетка, содержащая вектор или векторы по п. 97.

100. Выделенная клетка, продуцирующая связывающий агент по любому из пп. 81–92.

101. Способ получения связывающего агента по любому из пп. 81–92, включающий:
   (a) культивирование клетки по п. 98, п. 99 или п. 100, и
   (b) выделение связывающего агента.

102. Способ по п. 101, дополнительно включающий очистку связывающего агента,

необязательно дополнительно включающий составление связывающего агента в виде стерильной фармацевтической композиции.

103. Способ обнаружения MARCO в биологическом образце, включающий:

(a) приведение биологического образца в контакт со связывающим агентом по любому из пп. 81–94; и

(b) обнаружение связывания между связывающим агентом и MARCO в образце.

104. Способ по п. 103, который включает применение проточной цитометрии, иммуногистохимии (ИГХ), вестерн-блоттинга, ELISA или масс-спектрометрии.

105. Антитело, которое связывает LAIR-1 человека и ингибирует связывание LAIR-1 с одним или более лигандами LAIR и необязательно имеет одно или более из следующих свойств:

(i) связывает LAIR-1 яванского макака;

(ii) не связывает LAIR-1 мыши;

(iii) не связывает LAIR-2 человека;

(iv) представляет собой антагонист LAIR-1;

(v) ингибирует активность LAIR-1;

(vi) ингибирует сигналинг LAIR-1 в клетках, которые экспрессируют LAIR-1;

(vii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию миелоидных клеток;

(viii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности миелоидных клеток;

(ix) восстанавливает активацию FcR в миелоидных клетках;

(x) восстанавливает продукцию цитокинов и/или хемокинов в миелоидных клетках;

(xi) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию NK-клеток;

(xii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности NK-клеток;

(xiii) ингибирует индуцируемую LAIR-1 супрессию активности T-клеток; и/или

(xiv) ингибирует активность MDSC,

необязательно, при этом один или более лигандов LAIR выбраны из группы, состоящей из коллагена, MARCO, COLEC12, MBL, SPD и комплекса C1.

106. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п. 105 и фармацевтически приемлемый носитель.

107. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) средство для ингибирования взаимодействия между LAIR1 и лигандом LAIR-1; и

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

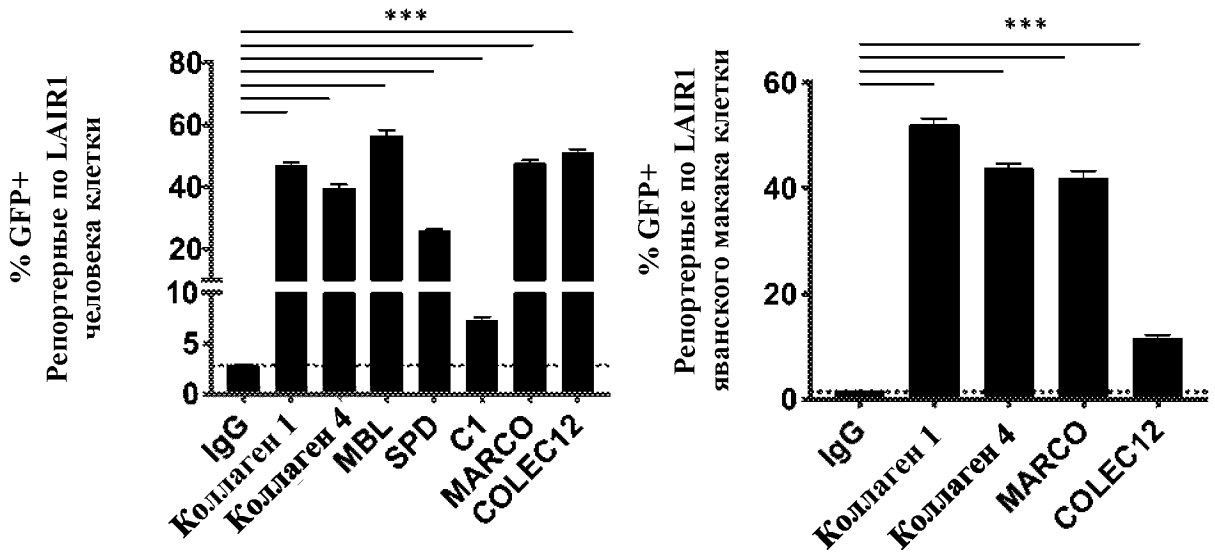
108. Фармацевтическая композиция по п. 107, отличающаяся тем, что лиганд LAIR-1 представляет собой коллаген, MBL, SPD, комплекс C1, MARCO или COLEC12.

109. Фармацевтическая композиция по п. 108, отличающаяся тем, что коллаген представляет собой коллаген 1, коллаген 4, коллаген опухолевых клеток или матрикс из полимеризованного коллагена.

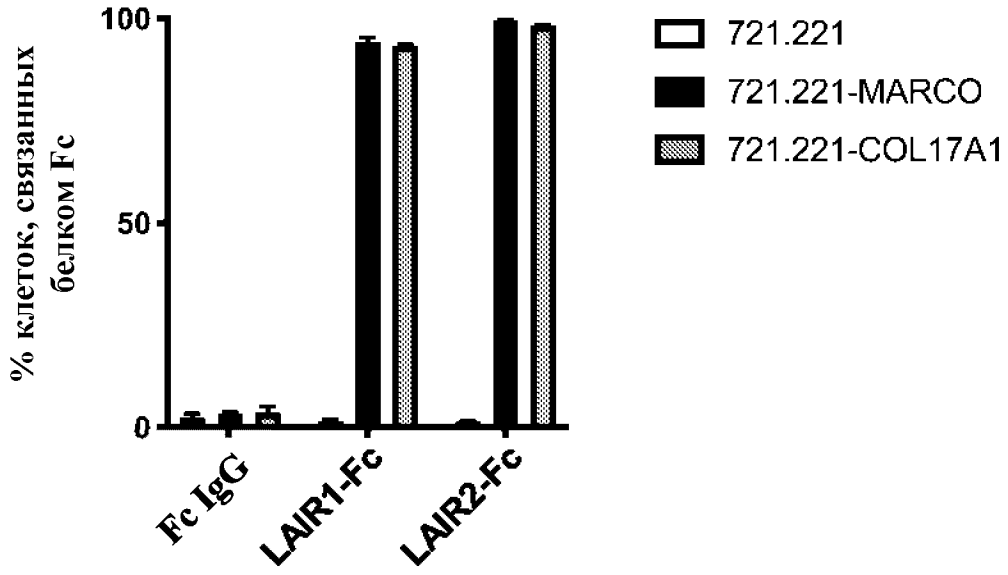
110. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 107–109, отличающаяся тем, что средство для ингибирования взаимодействия между LAIR1 и лигандом LAIR-1 представляет собой антитело к LAIR-1.

111. Фармацевтическая композиция по п. 110, отличающаяся тем, что антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из Hz47H1.v4, Hz62G10.v1, или 57D12.

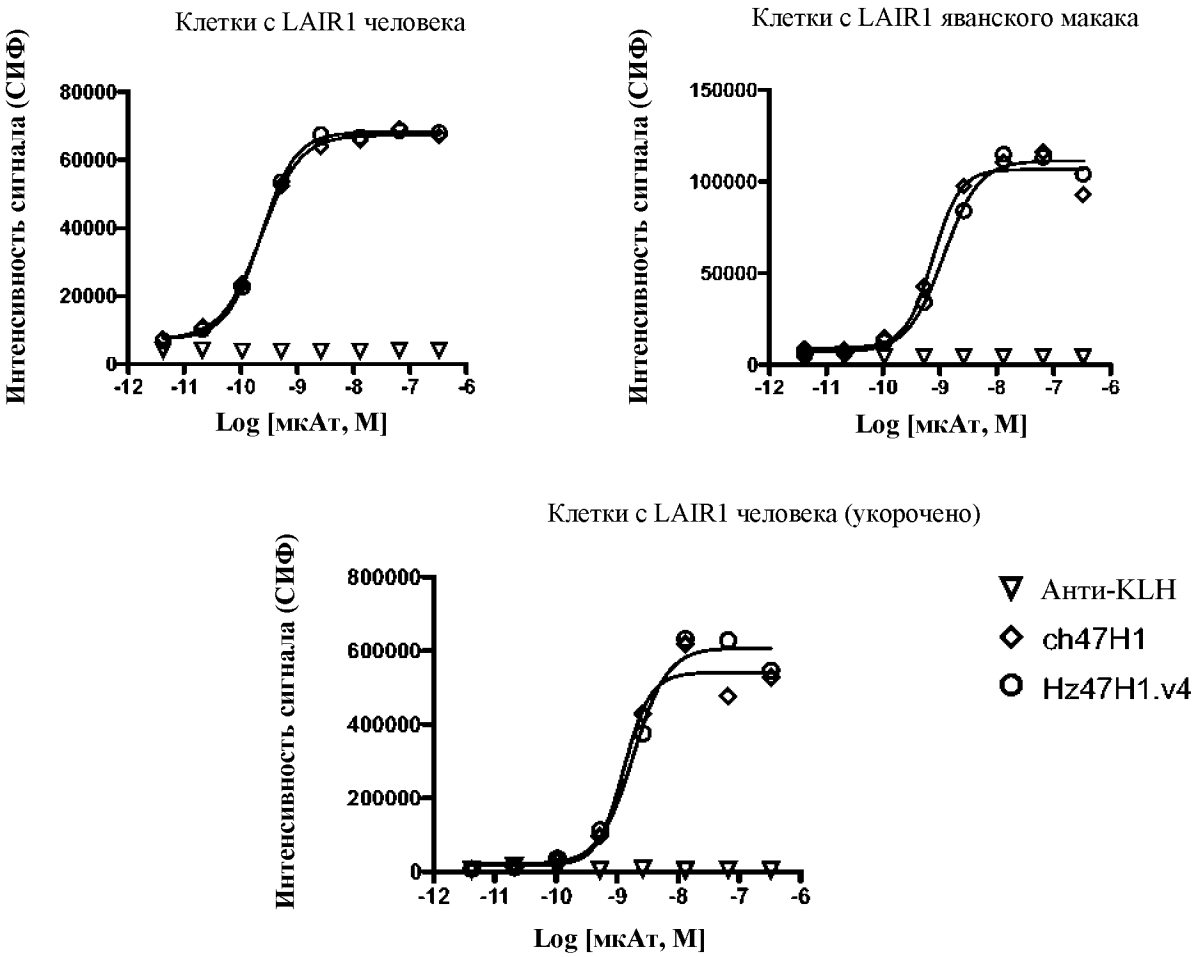
Фиг. 1


% GFP+
Репортерные по LAIR1
человека клетки
***
80
60
40
20
10
5
0
IgG
Коллаген 1
Коллаген 4
MBL
SPD
C1
MARCO
COLEC12
% GFP+
Репортерные по LAIR1
яванского макака клетки
***
60
40
20
0
IgG
Коллаген 1
Коллаген 4
MARCO
COLEC12

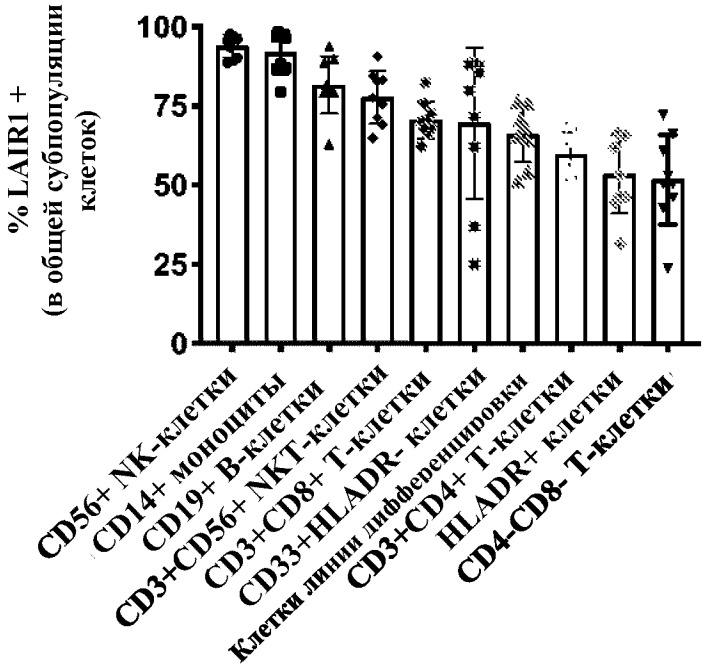
Фиг. 2

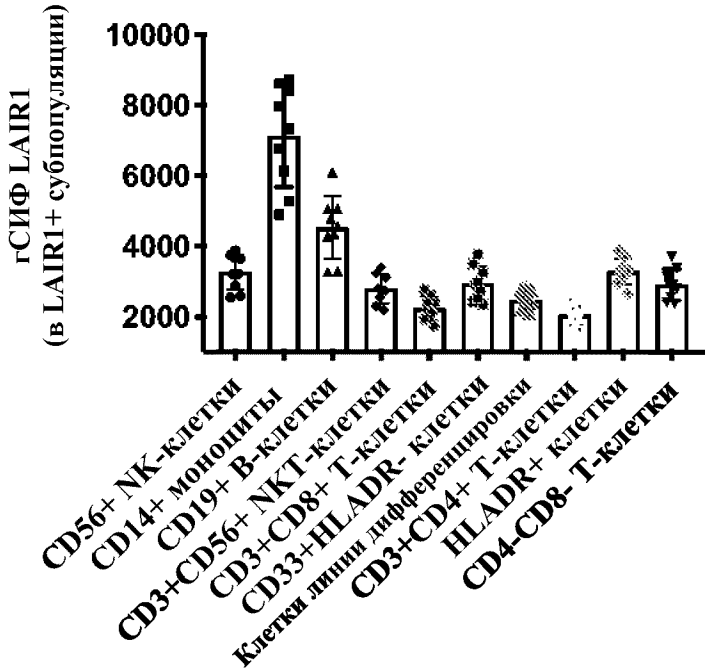

% клеток, связанных белком Fc
100
50
0
Fc IgG
LAIR1-Fc
LAIR2-Fc
721.221
721.221-MARCO
721.221-COL17A1

Фиг. 3

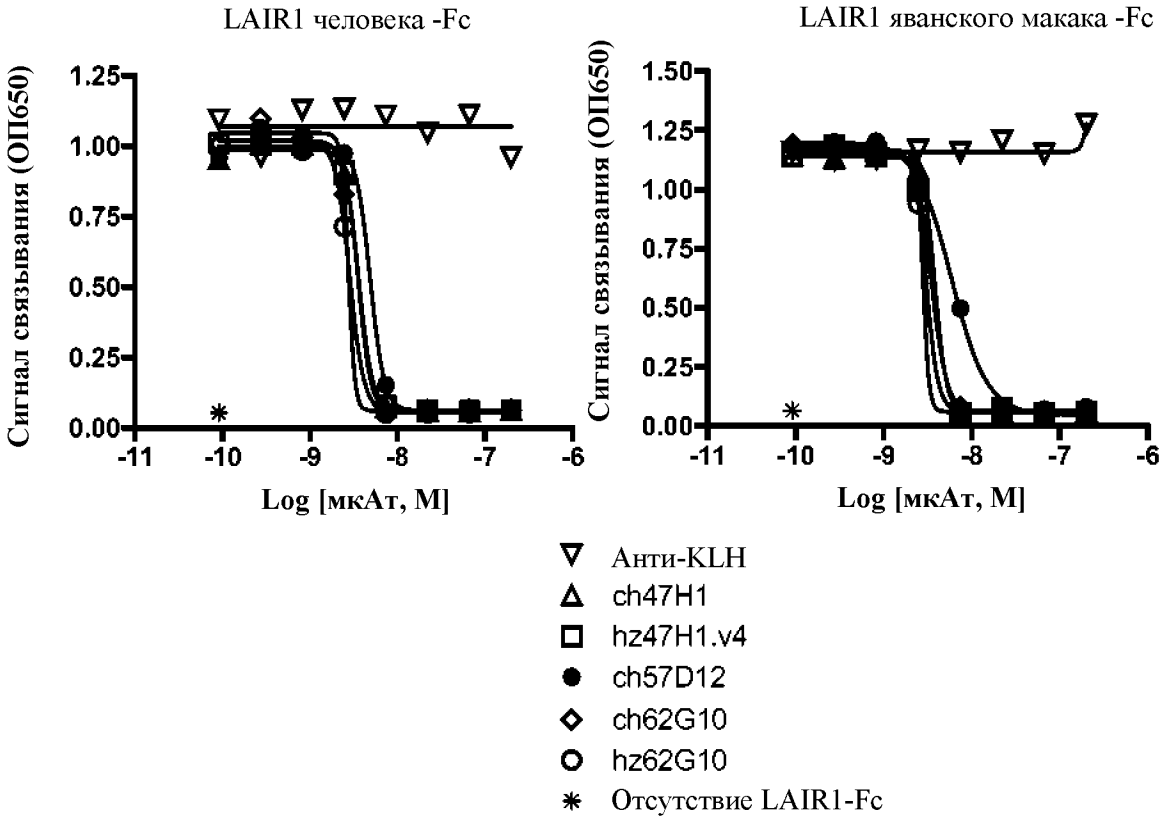

Клетки с LAIR1 человека
Интенсивность сигнала (СИФ)
80000
60000
40000
20000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]
Клетки с LAIR1 яванского макака
Интенсивность сигнала (СИФ)
150000
100000
50000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]
Клетки с LAIR1 человека (укорочено)
Интенсивность сигнала (СИФ)
800000
600000
400000
200000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]
Анти-KLH
ch47H1
Hz47H1.v4

Фиг. 4

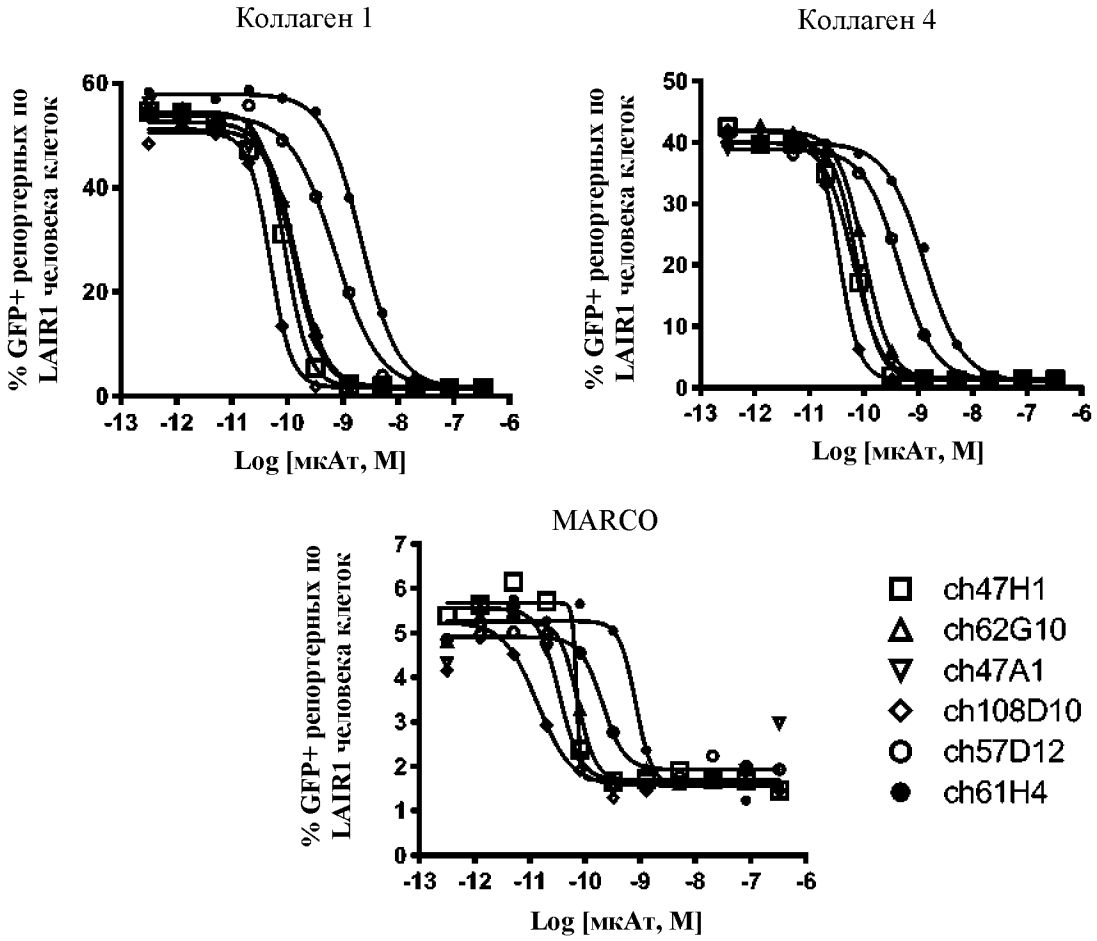

% LAIR1 +
(в общей субпопуляции клеток)
100
75
50
25
0
CD56+ NK-клетки
CD14+ моноциты
CD19+ B-клетки
CD3+CD56+ NKT-клетки
CD3+CD8+ T-клетки
CD33+HLADR- клетки
Клетки линии дифференцировки
CD3+CD4+ T-клетки
HLADR+ клетки
CD4-CD8- T-клетки


rСИФ LAIR1
(в LAIR1+ субпопуляции)
10000
8000
6000
4000
2000
CD56+ NK-клетки
CD14+ моноциты
CD19+ B-клетки
CD3+CD56+ NKT-клетки
CD3+CD8+ T-клетки
CD33+HLADR- клетки
Клетки линии дифференцировки
CD3+CD4+ T-клетки
HLADR+ клетки
CD4-CD8- T-клетки

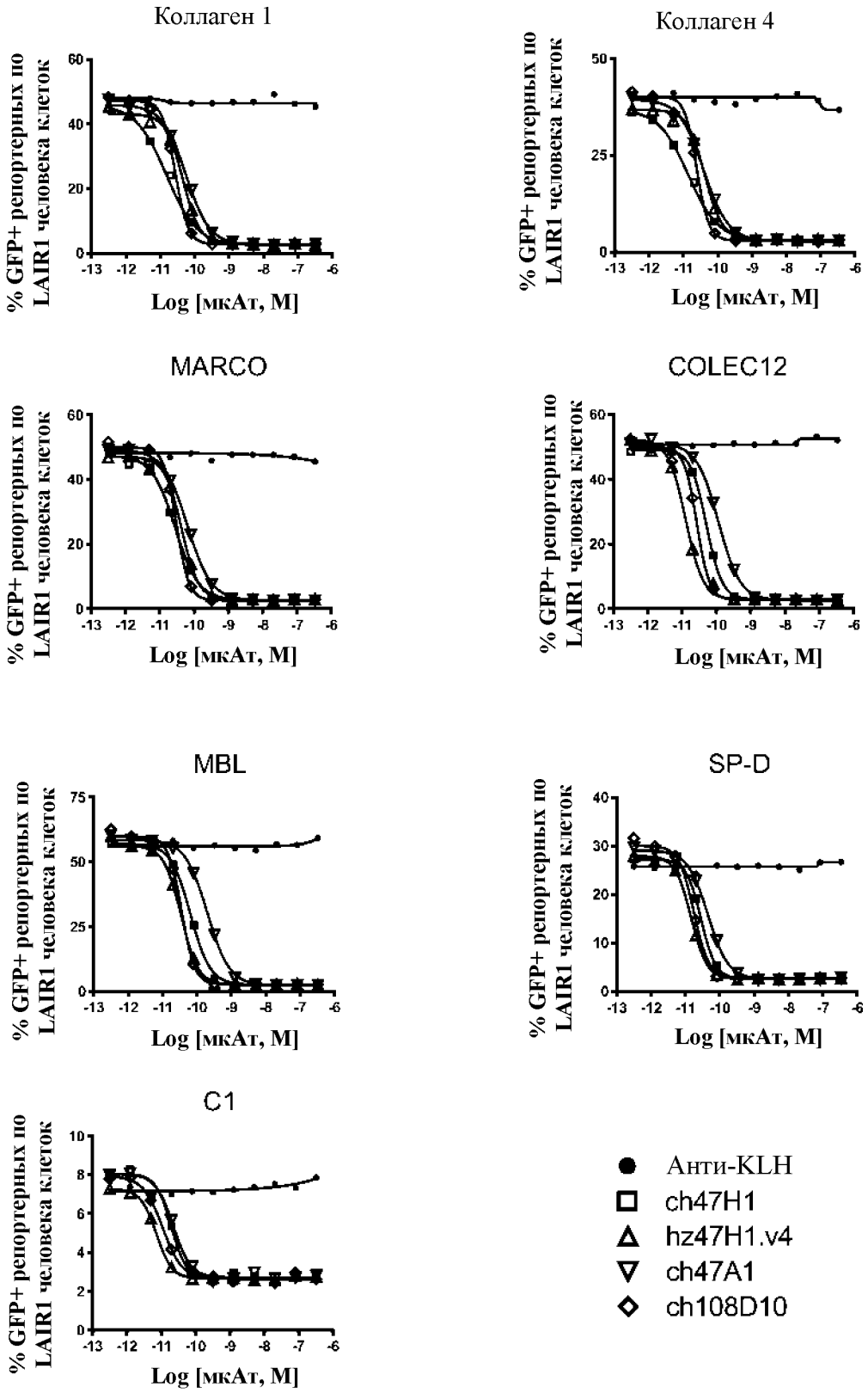
Фиг. 5


LAIR1 человека -Fc
Сигнал связывания (ОП650)
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]
LAIR1 яванского макака -Fc
Сигнал связывания (ОП650)
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]
Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4
ch57D12
ch62G10
hz62G10
Отсутствие LAIR1-Fc

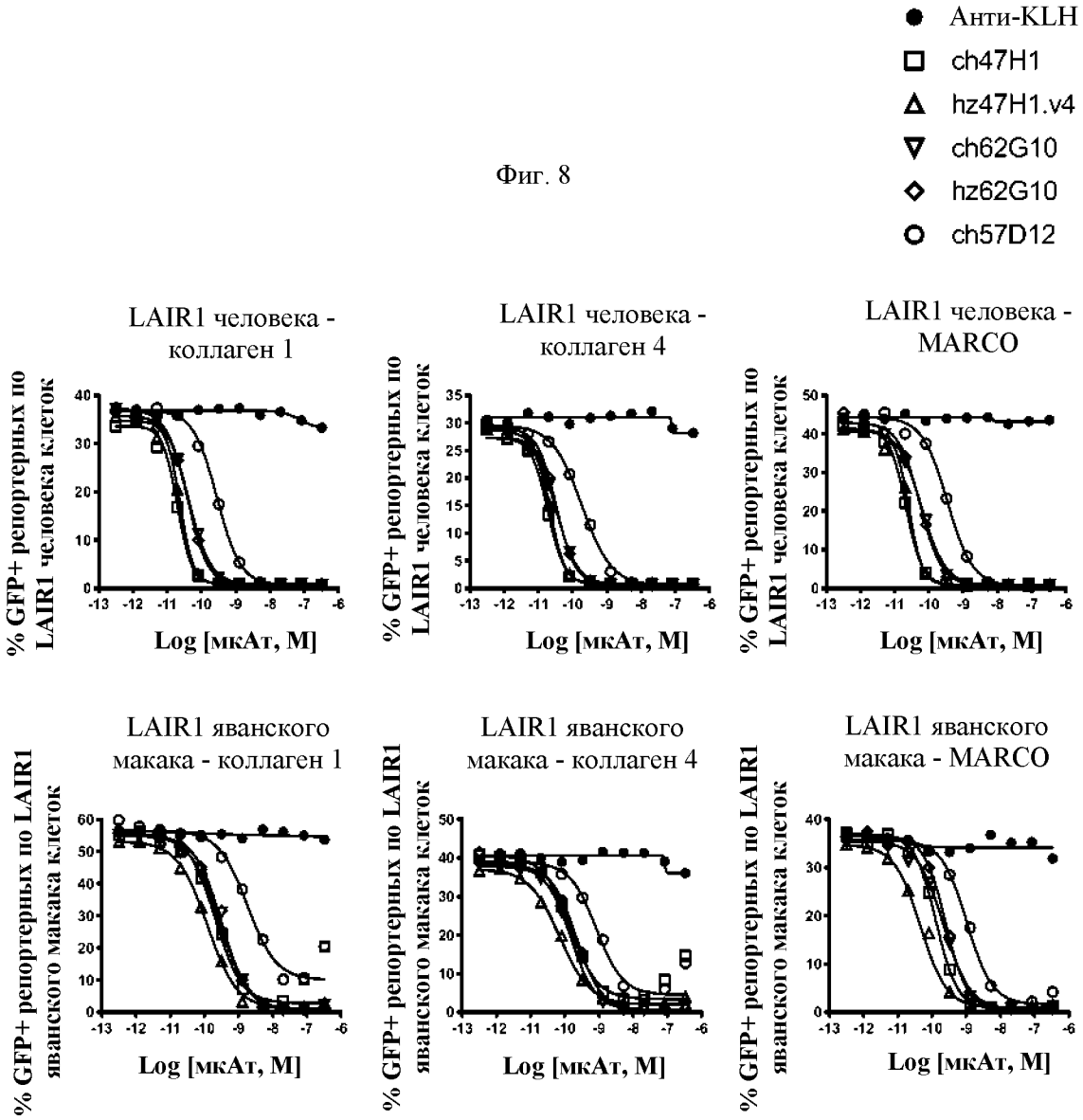
Фиг. 6


Коллаген 1
% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
Log [мкАт, M]
Коллаген 4
% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
Log [мкАт, M]
MARCO
% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
Log [мкАт, M]
ch47H1
ch62G10
ch47A1
ch108D10
ch57D12
ch61H4

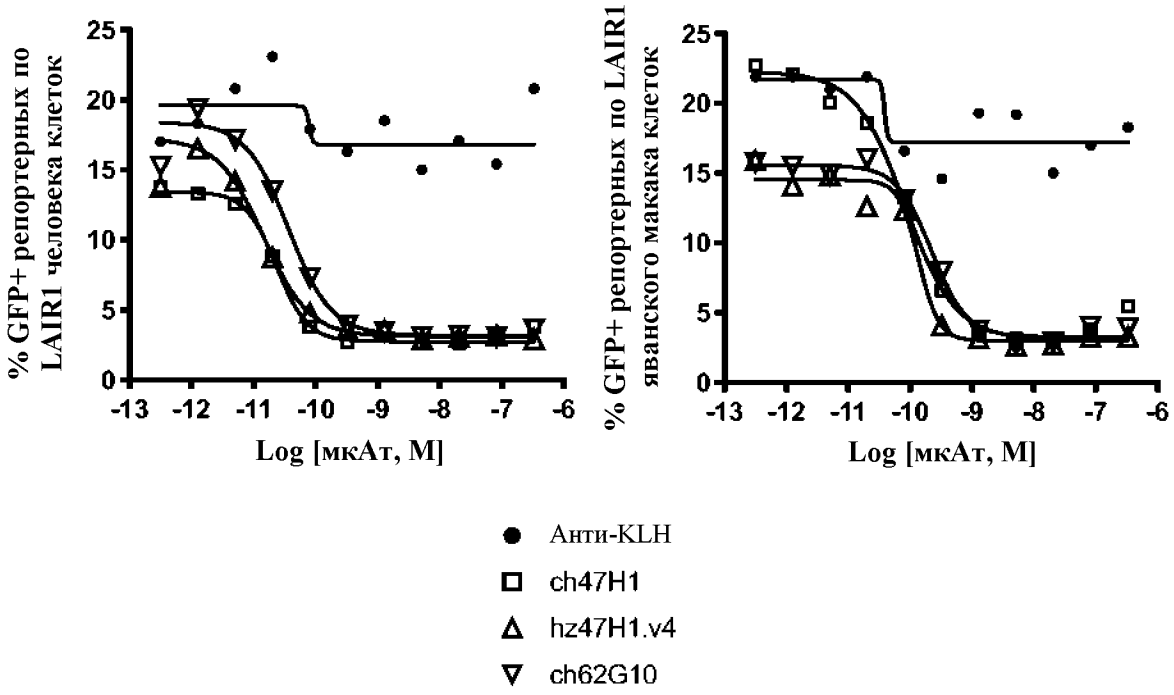
Фиг. 7


Коллаген 1
Коллаген 4
MARCO
COLEC12
MBL
SP-D
C1
% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
Log [мкАт, M]
Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4
ch47A1
ch108D10

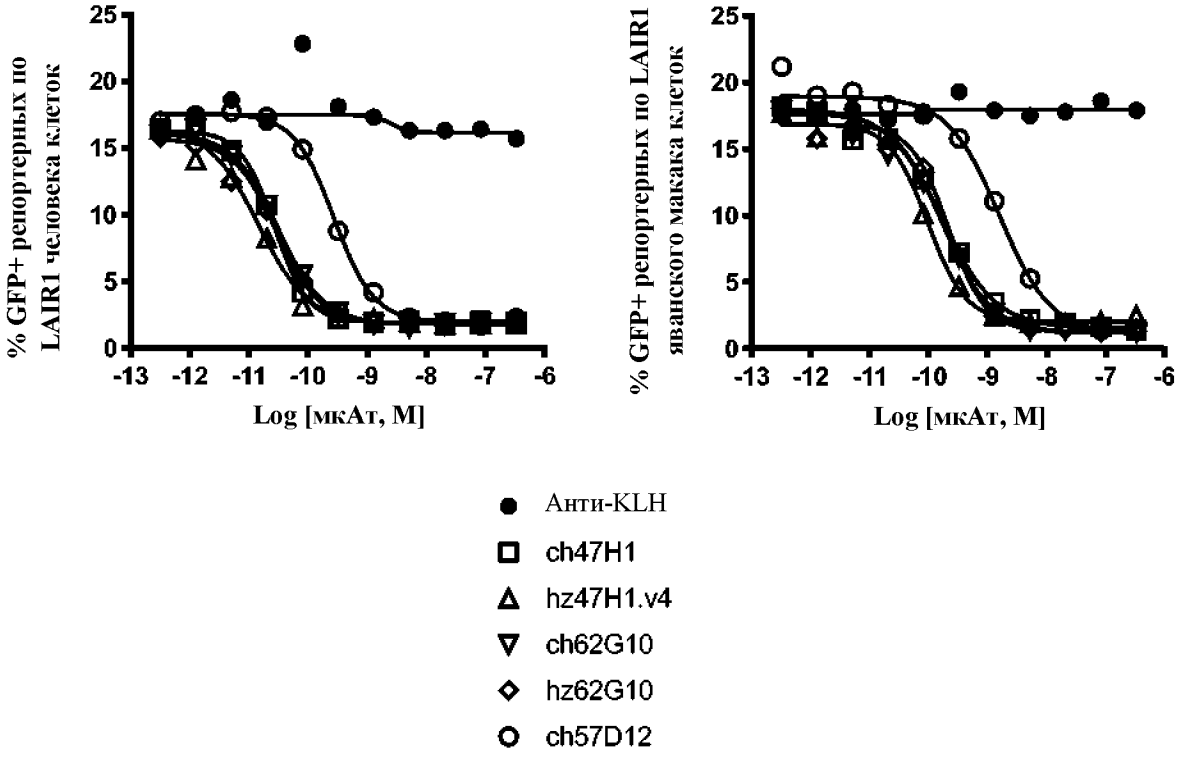
Фиг. 8


Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4
ch62G10
hz62G10
ch57D12
LAIR1 человека - коллаген 1
LAIR1 человека - коллаген 4
LAIR1 человека - MARCO
LAIR1 яванского макака - коллаген 1
LAIR1 яванского макака - коллаген 4
LAIR1 яванского макака - MARCO
% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
% GFP+ репортерных по LAIR1 яванского макака клеток
Log [мкАт, M]

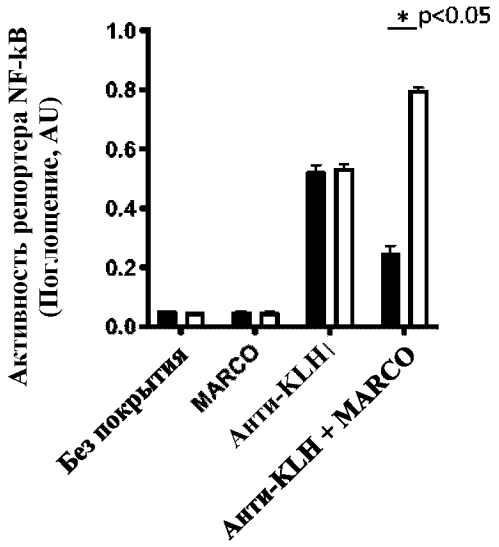
Фиг. 9

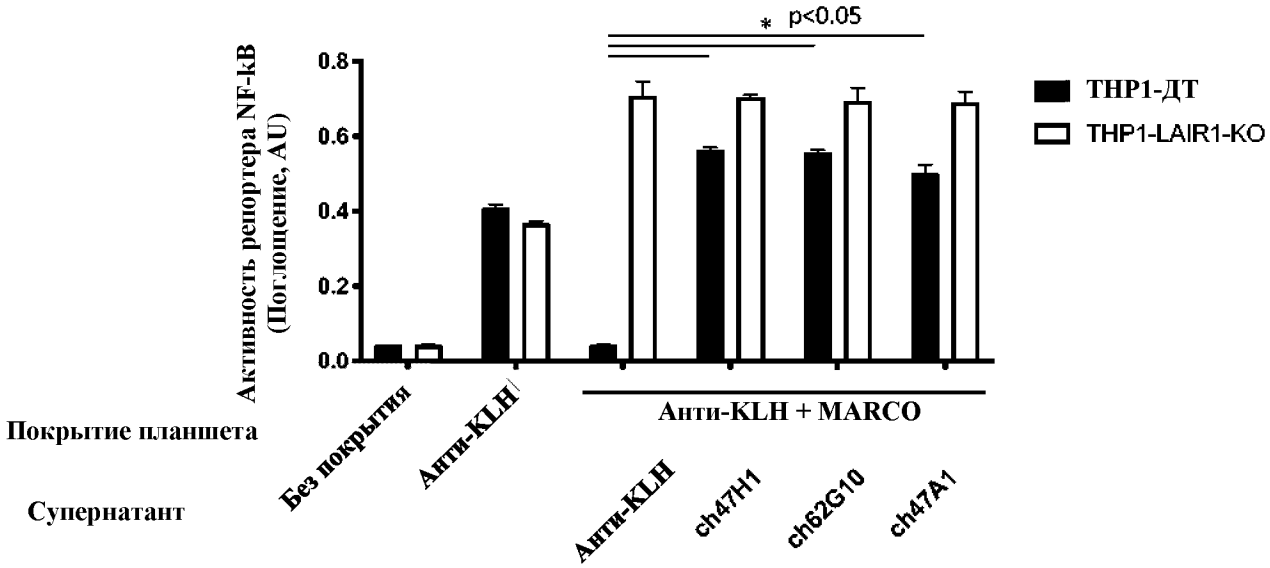

% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
25
20
15
10
5
0
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [мкАт, M]
% GFP+ репортерных по LAIR1 яванского макака клеток
25
20
15
10
5
0
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [мкАт, M]
Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4
ch62G10

Фиг. 10

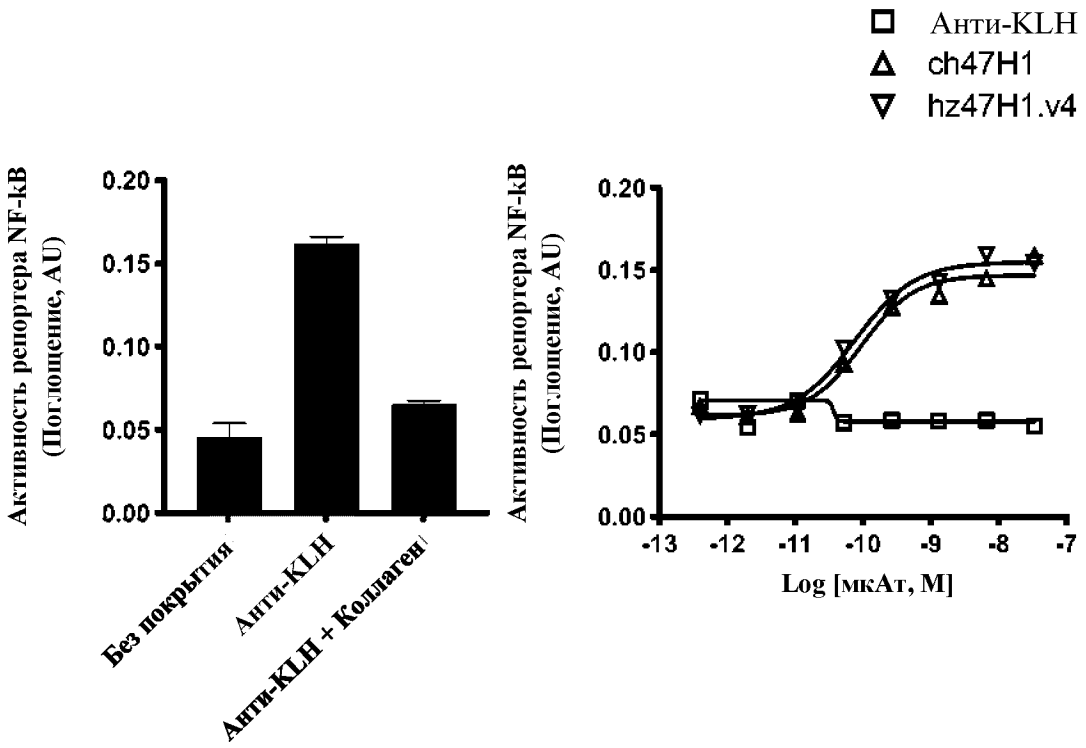

% GFP+ репортерных по LAIR1 человека клеток
25
20
15
10
5
0
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [мкАт, М]
% GFP+ репортерных по LAIR1 яванского макака клеток
25
20
15
10
5
0
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [мкАт, М]
Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4
ch62G10
hz62G10
ch57D12

Фиг. 11

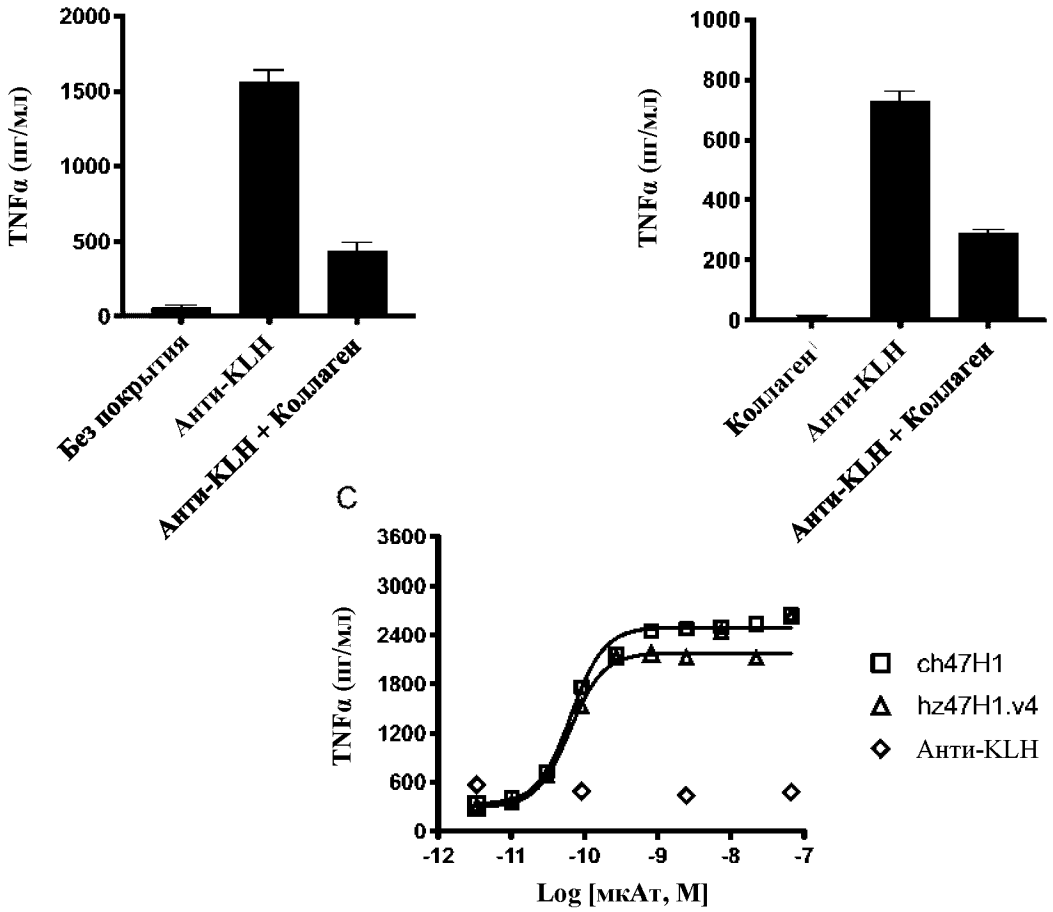

* p<0.05
Активность репортера NF-kB
(Поглощение, AU)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Без покрытия
MARCO
Анти-KLH
Анти-KLH + MARCO


* p<0.05
Активность репортера NF-kB
(Поглощение, AU)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
THP1-ДТ
THP1-LAIR1-KO
Покрытие планшета
Супернатант
Без покрытия
Анти-KLH
Анти-KLH + MARCO
Анти-KLH
ch47H1
ch62G10
ch47A1

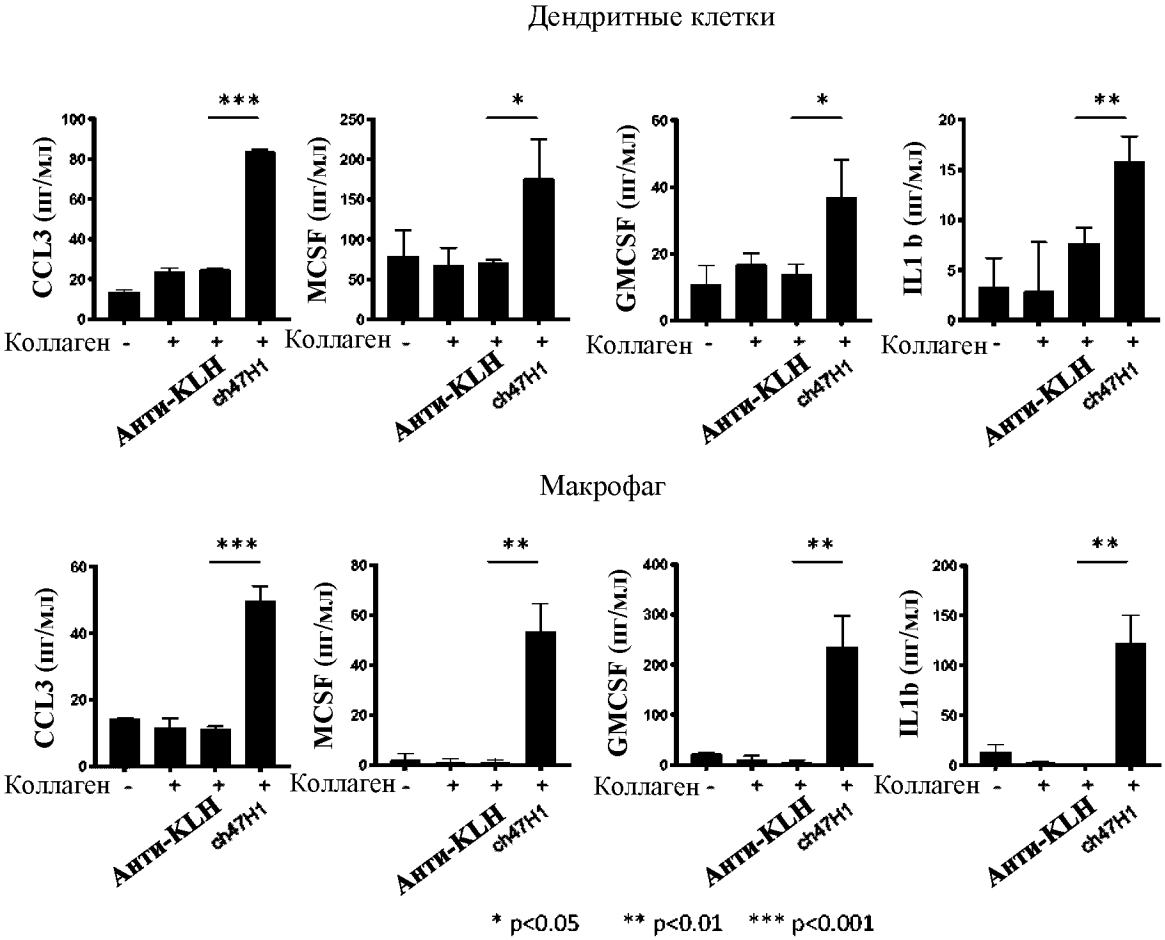
Фиг. 12


Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4
Активность репортера NF-kB
(Поглощение, AU)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
Без покрытия
Анти-KLH
Анти-KLH + Коллаген
Log [мкАт, M]
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7

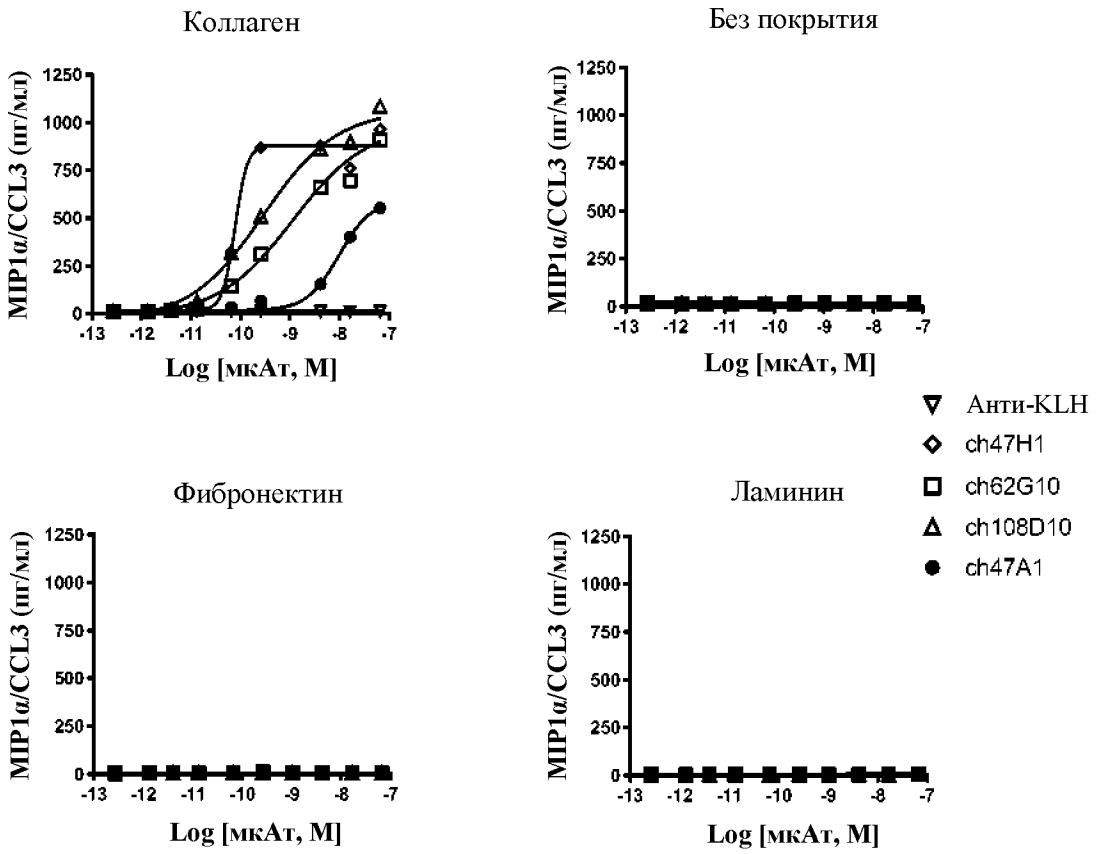
Фиг. 13


2000
1500
1000
500
0
TNFα (пг/мл)
Без покрытия
Анти-KLH
Анти-KLH + Коллаген
1000
800
600
400
200
0
TNFα (пг/мл)
Коллаген
Анти-KLH
Анти-KLH + Коллаген
C
3600
3000
2400
1800
1200
600
0
TNFα (пг/мл)
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [мкАт, M]
ch47H1
hz47H1.v4
Анти-KLH

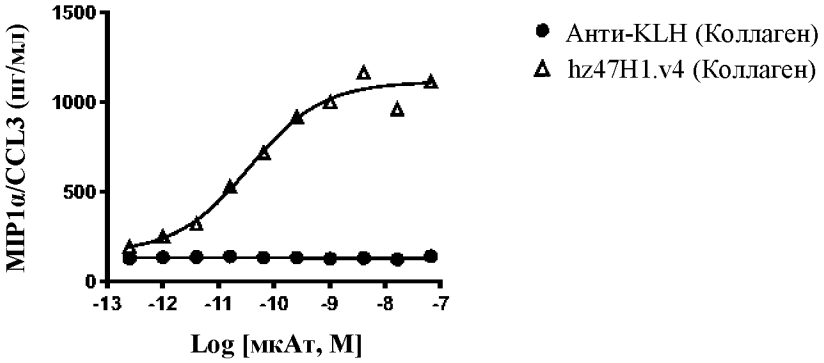
Фиг. 14

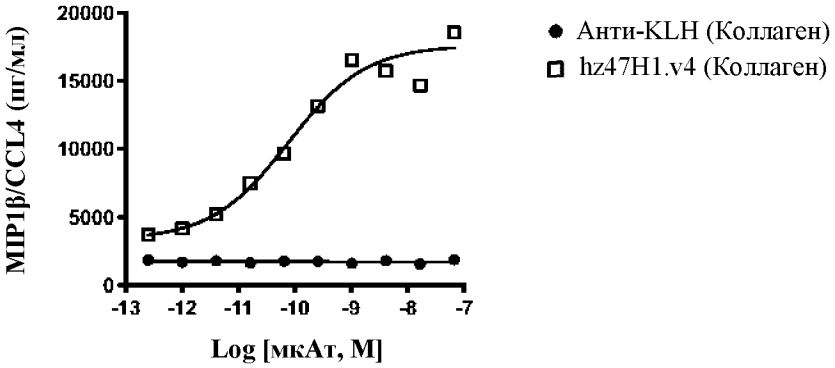

Дендритные клетки
CCL3 (пг/мл)
MCSF (пг/мл)
GMCSF (пг/мл)
IL1 b (пг/мл)
Коллаген - + + +
Анти-KLH
ch47H1
Макрофаг
CCL3 (пг/мл)
MCSF (пг/мл)
GMCSF (пг/мл)
IL1b (пг/мл)
* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

Фиг. 15

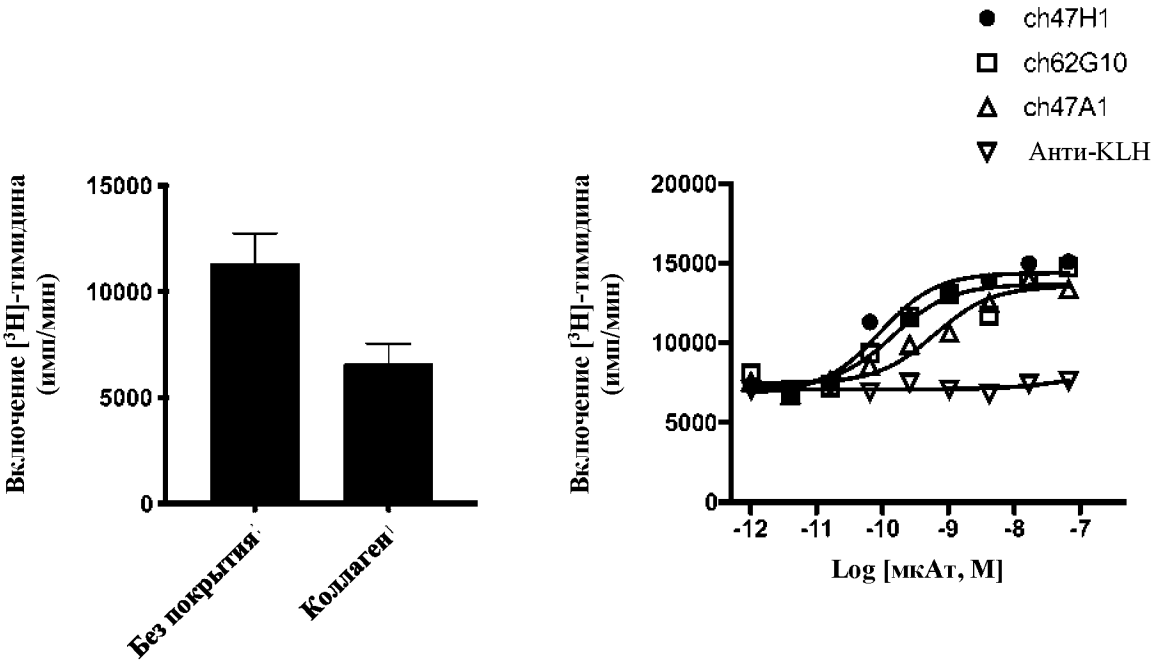

Коллаген
Без покрытия
Фибронектин
Ламинин
MIP1α/CCL3 (пг/мл)
1250
1000
750
500
250
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [мкАт, M]
Анти-KLH
ch47H1
ch62G10
ch108D10
ch47A1

Фиг. 16

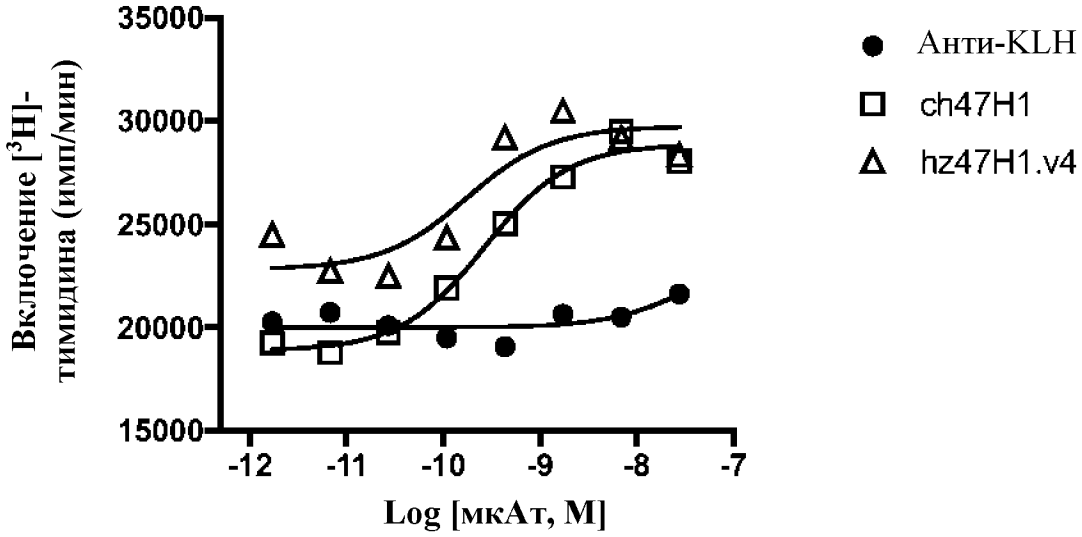

MIP1α/CCL3 (пг/мл)
1500
1000
500
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [мкАт, M]
Анти-KLH (Коллаген)
hz47H1.v4 (Коллаген)


MIP1β/CCL4 (пг/мл)
20000
15000
10000
5000
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [мкАт, M]
Анти-KLH (Коллаген)
hz47H1.v4 (Коллаген)

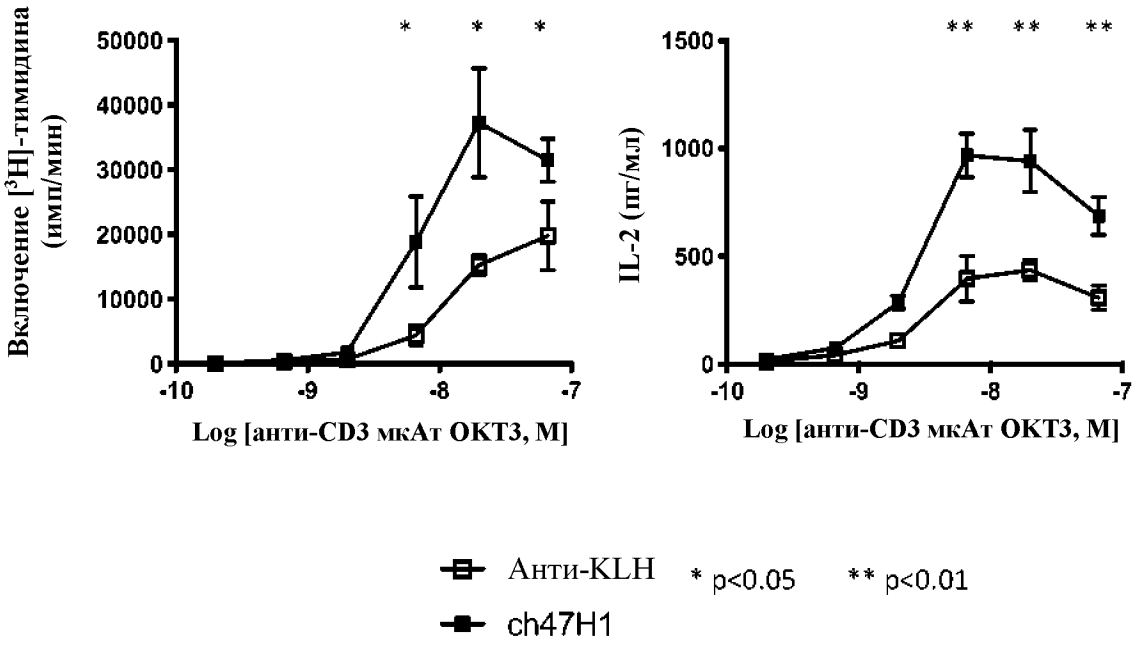
Фиг. 17


ch47H1
ch62G10
ch47A1
Анти-KLH
Включение [3H]-тимидина (имп/мин)
15000
10000
5000
0
Без покрытия
Коллаген
Включение [3H]-тимидина (имп/мин)
20000
15000
10000
5000
0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [мкАт, М]

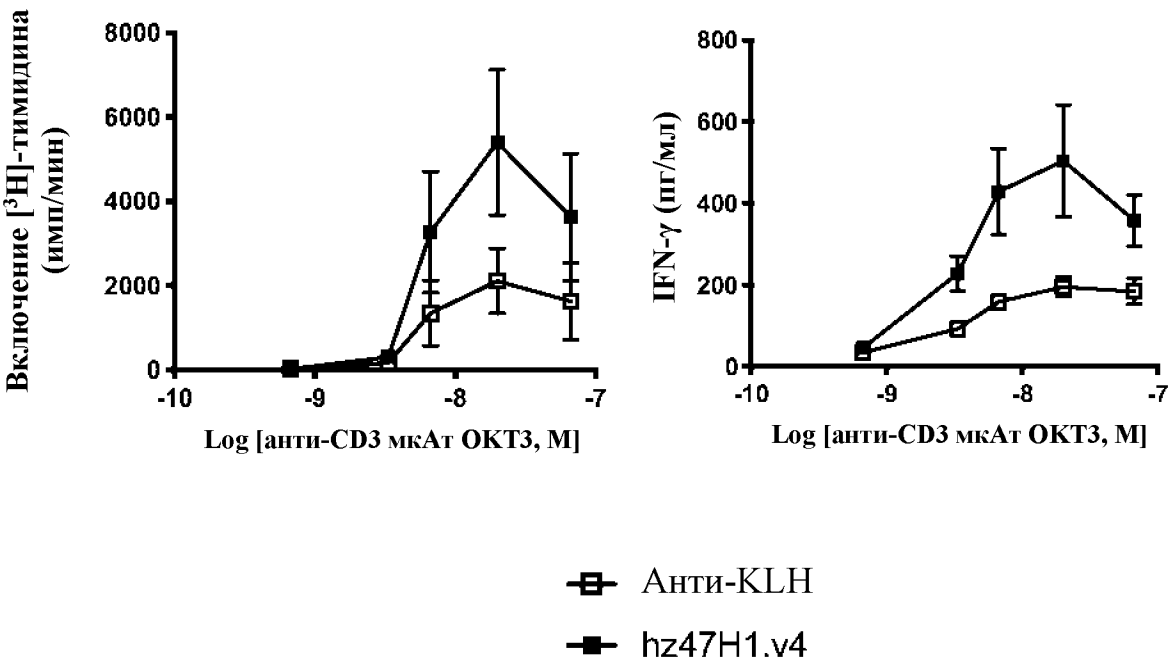
Фиг. 18


35000
30000
25000
20000
15000
Включение [3H]-тимидина (имп/мин)
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Log [мкАт, М]
Анти-KLH
ch47H1
hz47H1.v4

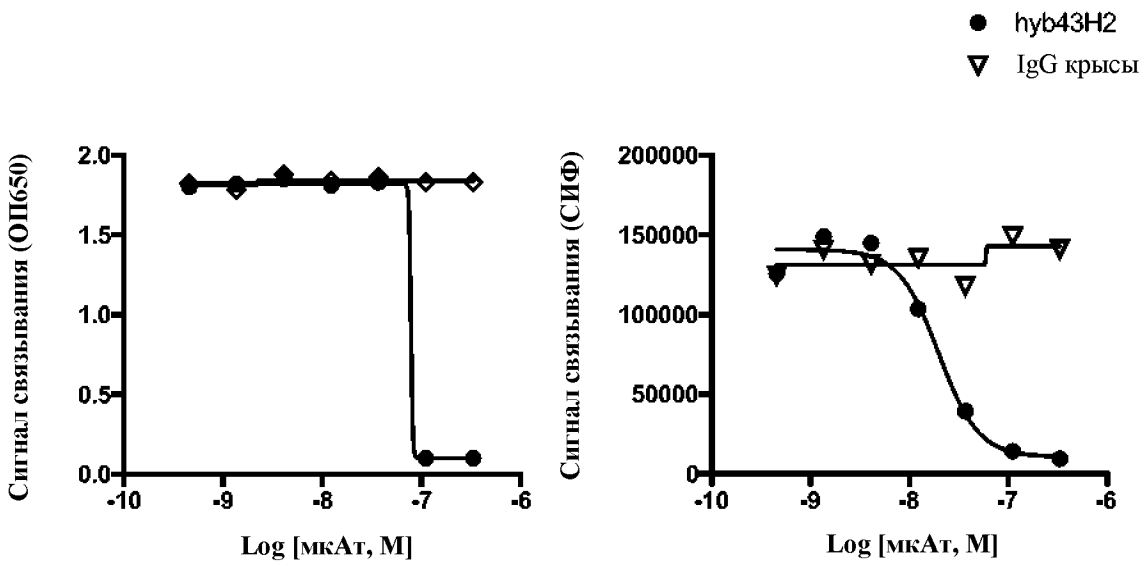
Фиг. 19A


Включение [3H]-тимидина (имп/мин)
50000
40000
30000
20000
10000
0
-10
-9
-8
-7
Log [анти-CD3 мкАт OKT3, M]
*
*
*
IL-2 (пг/мл)
1500
1000
500
0
-10
-9
-8
-7
Log [анти-CD3 мкАт OKT3, M]
**
**
**
Анти-KLH
ch47H1
* p<0.05
** p<0.01

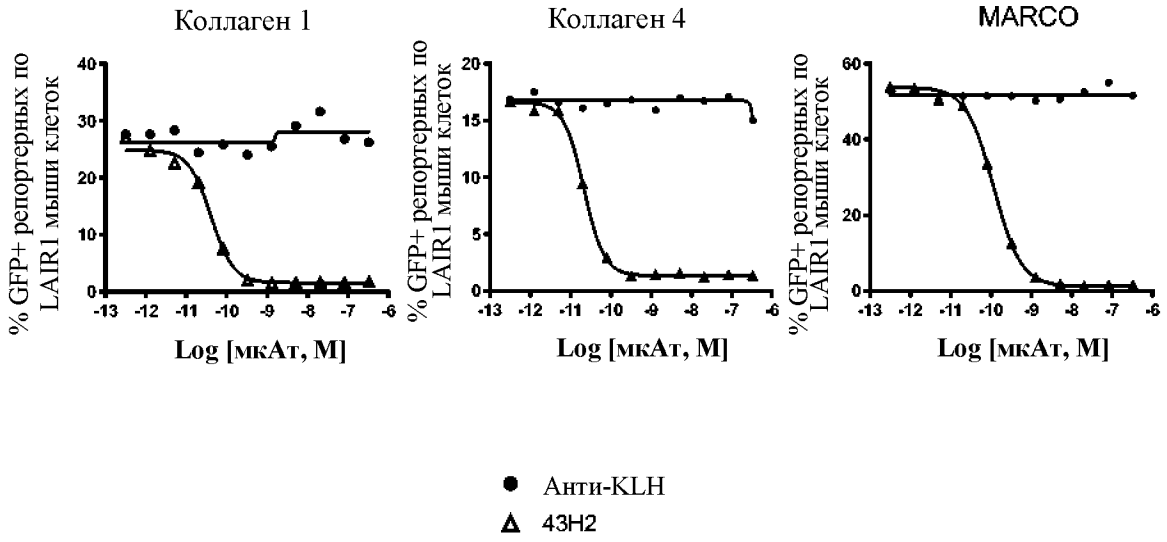
Фиг. 19B


Включение [3H]-тимидина (имп/мин)
8000
6000
4000
2000
0
-10
-9
-8
-7
Log [анти-CD3 мкАт OKT3, M]
IFN-γ (пг/мл)
800
600
400
200
0
-10
-9
-8
-7
Log [анти-CD3 мкАт OKT3, M]
Анти-KLH
hz47H1.v4

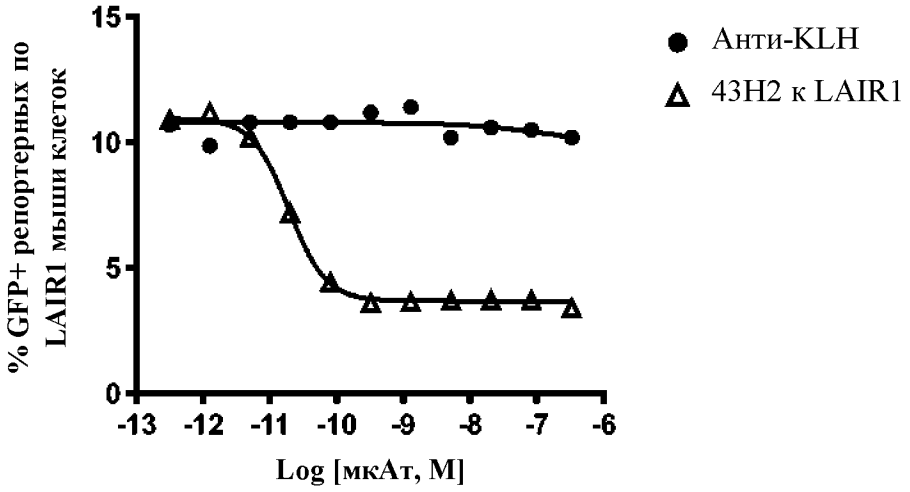
Фиг. 20


hyb43H2
IgG крысы
Сигнал связывания (ОП650)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]
Сигнал связывания (СИФ)
200000
150000
100000
50000
0
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, М]

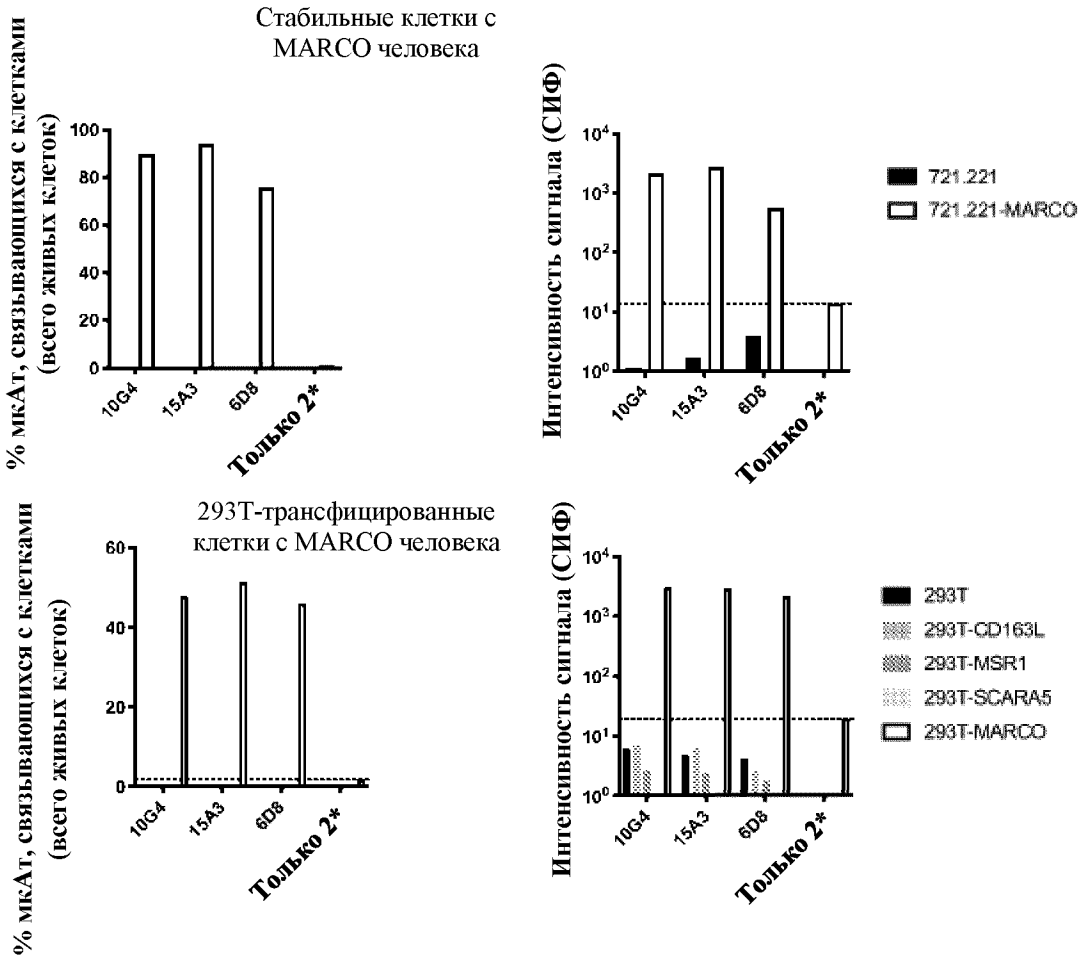
Фиг. 21


Коллаген 1
Коллаген 4
MARCO
% GFP+ репортерных по LAIR1 мыши клеток
Log [мкАт, M]
Анти-KLH
43H2

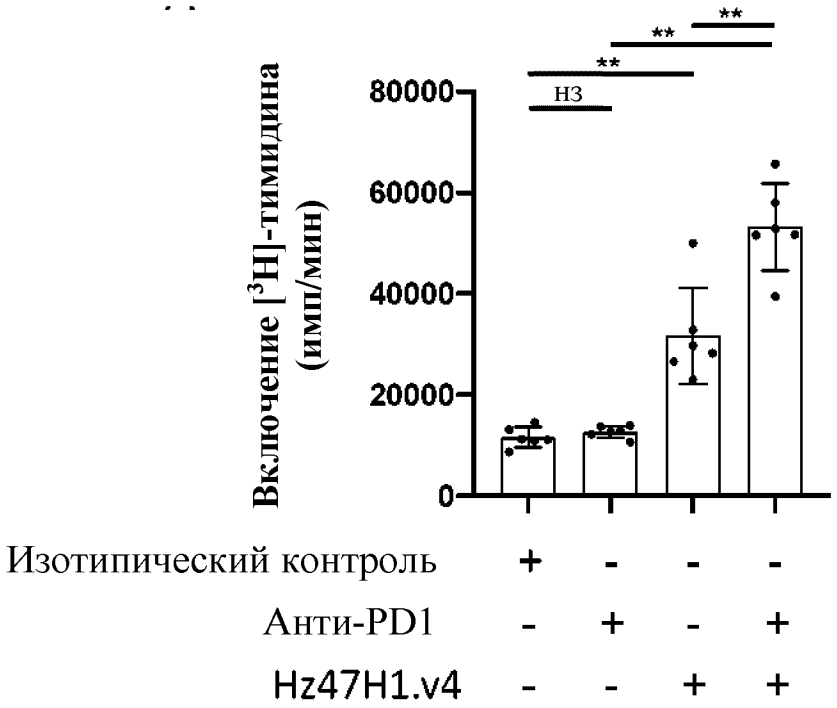
Фиг. 22


% GFP+ репортерных по LAIR1 мыши клеток
15
10
5
0
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log [мкАт, M]
Анти-KLH
43H2 к LAIR1

Фиг. 23


Стабильные клетки с MARCO человека
% мкАт, связывающихся с клетками (всего живых клеток)
100
80
60
40
20
0
10G4
15A3
6D8
Только 2*
Интенсивность сигнала (СИФ)
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
721.221
721.221-MARCO
293T-трансфицированные клетки с MARCO человека
60
40
20
0
293T
293T-CD163L
293T-MSR1
293T-SCARA5
293T-MARCO

Фиг. 24


Включение [³H]-тимидина (имп/мин)
80000
60000
40000
20000
0
НЗ
**
**
**
Изотипический контроль + - - -
Анти-PD1 - + - +
Hz47H1.v4 - - + +