(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390126 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.14

(22) Дата подачи заявки
2021.06.24

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) МОЛЕКУЛЫ АНТИ-APRIL АНТИТЕЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **63/043,558; 63/091,002; 63/136,950; 63/195,527**
(32) **2020.06.24; 2020.10.13; 2021.01.13; 2021.06.01**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/038924**
(87) **WO 2021/262999 2021.12.30**

(71) Заявитель:
ВИСТЕРРА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Майетт Джеймс Р., Шрайвер Закари, Висванатхан Картик, Уоллекотт Эндрю М., Адари-Холл Хеди, Рамакришнан Боопати, Бэбкок Грегори, Ябро Джилл, Шахтер Ашер, Матхур Мохит (US)

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

(57) Раскрыты молекулы антитела, которые специфически связываются с APRIL. Молекулы антитела можно использовать для лечения, профилактики и/или диагностики расстройств, таких как IgA-нефропатия.

202390126 A1

202390126 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576943EA/061

МОЛЕКУЛЫ АНТИ-APRIL АНТИТЕЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет преимущество предварительных заявок на патент США № 63/043558, поданной 24 июня 2020 г.; 63/091002, поданной 13 октября 2020 г.; 63/136950, поданной 13 января 2021 г.; и 63/195527, поданной 1 июня 2021 г. Содержание вышеуказанных заявок в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

Список последовательностей

Настоящая заявка содержит список последовательностей, который был представлен в электронном виде в формате ASCII и в полном объеме включен в настоящий документ посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 17 июня 2021 года, имеет название P2029-7037WO_SL.txt и имеет размер 259172 байта.

Уровень техники

IgA-нефропатия является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, которое поражает почечные клубочки во всем мире. Согласно консервативным эпидемиологическим оценкам, глобальная заболеваемость составляет примерно 5-50 случаев на миллион (дети) и 10-40 случаев на миллион (взрослые). При интерпретации такой заболеваемости следует учитывать региональные особенности с более высокой распространенностью в Азии и Америке, с особенно более высоким уровнем болезни в Японии и регионах Китая. Подтвержденные биопсией случаи IgA-нефропатии в Японии прогнозируются на уровне примерно 350000 человек. В США этот прогноз составляет примерно 100000, поэтому это наиболее часто диагностируемое 1° гломерулярное заболевание у взрослых. Несмотря на относительно медленное течение заболевания, IgA-нефропатия приводит к терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), то есть почечной недостаточности у 20-50% пациентов в течение 20-30 лет. Эти цифры, вероятно, сильно занижены, учитывая необходимость подтверждения заболевания с помощью биопсии почки, протокола, который по-разному практикуется в различных клинических условиях. Заболевание имеет сложный патогенез с генетическими, эпидемиологическими и потенциально экологическими компонентами этиологии, патологии и прогрессирования заболевания. Оно также имеет вариабельную клиническую картину, варьирующуюся от бессимптомной до терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). IgA-нефропатия развивается в результате отложения IgA, обычно в форме иммуных комлпексов в мезангии почки. В настоящее время отсутствуют специфические методы лечения первичного заболевания или его прогрессирования.

Существует потребность в разработке новых подходов к лечению, профилактике и диагностике IgA-нефропатии и других заболеваний, которые имеют схожие механизмы развития заболевания.

Сущность изобретения

Следовательно, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, где молекулу антитела вводят в дозе, которая снижает или может снизить уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-g IgA), т.е. аберрантно гликозилированного IgA1 (a-g IgA1), по меньшей мере, на 40% у субъекта, тем самым обеспечивая лечение расстройства. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру

Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет со буллезный IgA-зависимый дерматоз IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ

дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения расстройства, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, где введение снижает уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, тем самым обеспечивая лечение расстройства. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по

меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта,

например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например, IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект

получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антит-APRIL антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения расстройства, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, где молекулу антитела вводят в режиме введения (например, дозе и частоте), которая снижает или может снизить уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, тем самым обеспечивая лечение расстройства. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормальногой субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например, IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном

варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антиген-специфический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин,

дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает выбор дозы или режима дозирования (например, дозы и частоты) для молекулы анти-APRIL антитела, где введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизиьб уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом; и введение молекулы антитела субъекту в выбранной дозе или режиме дозирования, тем самым обеспечивая лечение расстройства. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одого, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В

одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-

1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства,

где способ включает ответную реакцию на определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере 40% у субъекта, нуждающегося в этом, введением субъекту молекулы анти-APRIL антитела, тем самым обеспечивая лечение расстройства. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представлят собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в

образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает определение того, насколько введение анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом, если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела начинают, продолжают или поддерживают. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела

прекращают, прерывают или изменяют. В одном варианте осуществления, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то вводят другой терапевтический агент или средство.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию

Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления

второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA1 (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом, если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в дозе или режиме дозирования, то введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования начинают, продолжают или поддерживают. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в данной дозе или режиме дозирования, то введение молекулы антитела в указанной дозе или режиме дозирования прекращают, прерывают, или изменяют.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 8

недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство,

например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте

осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антиген-специфический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает определение того, насколько введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA, по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом, если терапевтический агент или средство не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, введением молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, субъекту. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в дозе или режиме дозирования, которые снижают или могут снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% у субъекта. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровнем a-g IgA1.

В одном варианте осуществления другой терапевтический агент или средство снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления другой терапевтический агент или средство снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления другой терапевтический агент или средство снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления терапевтическое средство или способ лечения снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления

другой терапевтический агент или средство снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления другой терапевтический агент или средство снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления терапевтическое средство или способ снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления терапевтическое средство или способ вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления другой терапевтический агент или средство вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или

нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG-

и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу снижения уровня a-g IgA (например, a-g IgA1) у субъекта, где способ включает введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту, нуждающемуся в этом, например, в дозе или режиме введения, которые снижают или могут снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% у субъекта, тем самым снижая уровень a-g IgA. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель или по меньшей мере в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня a-g IgA у

контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с APRIL. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоцированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или выше примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2,

HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте

осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, где указанный способ включает определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом, тем самым выбрав молекулу анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде

однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройствк, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с APRIL. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления субъект

имеет или идентифицирован как имеющий макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу выбора дозы или режима дозирования (например, дозы и частоты) молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, где способ включает определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом, тем самым обеспечивая выбор дозы или режима дозирования. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере, в течение одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере, в течение одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта,

например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с APRIL. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-дерматит, например, IgA-завивисмый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови

или сыворотки.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу выбора субъекта для лечения расстройства, где способ включает определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA (например, a-g IgA1) по меньшей мере на 40% у субъекта, нуждающегося в этом, тем самым выбрав субъекта. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-

063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере, в течение одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух или трех месяцев. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 50%. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение того, имеет ли субъект геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с APRIL. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с

аберрантным уровнем общего IgA. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий расстройство, ассоциированное с a-g IgA (например, a-g IgA1).

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления IgAN представляет собой семейную IgAN. В одном варианте осуществления IgA представляет собой IgAN у взрослых. В одном варианте осуществления IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD. В одном варианте осуществления CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий кожный васкулит или IgA-васкулит. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы анти-APRIL антитела не

снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения IgA-нефропатии, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы анти-APRIL антитела (например, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе), где субъект получил или собирается получить вакцину (например, вакцину, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы анти-APRIL антитела, тем самым обеспечивая лечение IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение вакцины субъекту до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу вакцинации субъекта, где способ включает введение субъекту эффективного количества вакцины (например, вакцины, описанной в настоящем документе), где субъект получил или собирается получить молекулу анти-APRIL антитела (например, молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения вакцины, тем самым обеспечивая вакцинацию субъекта.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту до, одновременно с или после введения вакцины.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту, нуждающемуся в этом, например, в дозе или режиме дозирования, которая снижает или может снизить уровень IgM по меньшей мере на заранее определенный процент у субъекта, тем самым обеспечивая лечение расстройства.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела

содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень IgM, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня IgM у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство.

В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем IgM. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или повреждение почек. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой фиброз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgM-опосредованную нейропатию, например, анти-MAG нейропатию или нейропатию, ассоциированную с анти-GM1. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой системную красную волчанку (SLE). В одном варианте осуществления введение не снижает или существенно не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный процент.

В одном варианте осуществления уровень IgM определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgM в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgA (например, общего IgA и/или a-g IgA) и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления

второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела не снижает или существенно не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, в течение 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровня IgM у субъекта, где способ включает введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту, нуждающемуся в этом, например, в дозе или режиме дозирования, которые снижают илимогут снизить уровень IgM по меньшей мере на заранее определенный процент у субъекта, тем самым снижая уровень IgM.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень IgM, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня IgM у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем IgM. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или повреждение почек. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой фиброз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgM-опосредованную нейропатию, например, анти-MAG нейропатию или нейропатию, ассоциированную с анти-GM1. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой системную красную волчанку (SLE). В одном варианте осуществления введение не снижает или по существу не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный процент.

В одном варианте осуществления уровень IgM определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgM в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgA (например, общего IgA и/или a-g IgA) и/или IgG в образце. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после

введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела не снижает или существенно не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, в течение 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту, нуждающемуся в этом, например, в дозе или режиме дозирования, которые снижают или могут снизить уровни IgA и IgM по меньшей мере на заранее определенные проценты у субъекта, тем самым обеспечивая лечение расстройства.

В одном варианте осуществления уровень IgA включает или представляет собой уровень общего IgA и/или a-g IgA. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления введение не снижает или существенно не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный

процент.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень общего IgA по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgA (например, общего и/или a-g IgA) по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% и уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень IgM, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgM у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем IgA (например, общего IgA и/или a-g IgA) и/или IgM, например, расстройство, описанное в настоящем документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой системную красную волчанку (SLE). В

одном варианте осуществления введение не снижает или по существу не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления уровень IgA и/или IgM (и необязательно IgG) определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или выше 0,1 МЕ/мл в крови), например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу снижения уровней IgA и IgM

у субъекта, где способ включает введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту, нуждающемуся в этом, например, в дозе или режиме дозирования, которые снижают или могут снизить уровни IgA и IgM по меньшей мере на заранее определенные проценты у субъекта, тем самым снижая уровни IgA и IgM.

В одном варианте осуществления уровень IgA включает или представляет собой уровень общего IgA и/или a-g IgA. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления молекула антитела против APRIL представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления введение не снижает или по существу не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный процент.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень общего IgA по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgA (например, общего и/или a-g IgA) по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% и уровень IgM по меьшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном

варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень IgM, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgM у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем IgA (например, общего IgA и/или a-g IgA) и/или IgM, например, расстройство, описанное в настоящем документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой системную красную волчанку (SLE). В одном варианте осуществления введение не снижает или по существу не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления уровень IgA и/или IgM (и необязательно IgG) определяют в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня общего IgA в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgM в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgG в образце. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой

молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или выше 0,1 МЕ/мл в крови), например, 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы анти-APRIL антитела, где расстройство представляет собой:

(a) хроническую болезнь почек (CKD) на поздней стадии (например, с eGFR, равной или превышающей примерно 30 или 45);

(b) посттрансплантационную IgAN;

(c) IgAN у детей;

(d) пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP) или кожный васкулит;

(e) IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN);

(f) IgA-васкулит;

(g) IgA-дерматит;

(h) IgM-опосредованную нейропатию (анти-MAG или анти-GM1);

(i) макроглобулинемию Вальденстрема (WM); или

(к) волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит HCDR1, HCDR2,

HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления введение снижает или может снизить уровень IgA у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает или может снизить уровень IgM у субъекта. В одном варианте осуществления уровень IgA включает или представляет собой уровень общего IgA и/или a-g IgA. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA включает или представляет собой уровень a-g IgA1.

В одном варианте осуществления введение не снижает или по существу не снижает уровень IgG у субъекта. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта не более чем на заранее определенный процент. В одном варианте осуществления введение снижает уровень IgG у субъекта по меньшей мере на заранее определенный процент.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень общего IgA по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень IgA (например, общего и/или a-g IgA) по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% и уровень IgM по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%, например, в течение заранее определенного периода. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной дозы. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде повторных доз. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у

контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз превышает уровень общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень IgM, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgM у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта. В одном варианте осуществления субъект получил или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства. В одном варианте осуществления субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

В одном варианте осуществления расстройство представляет собой хроническую болезнь почек на поздней стадии (CKD) (например, с eGFR, равной или выше примерно 30 или 45). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой посттрансплантационную IgAN. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgAN у детей. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP) или кожный васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgM-опосредованную нейропатию (анти-MAG или анти-GM1). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

В одном варианте осуществления субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела. В одном варианте осуществления субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает способность

субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину. В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

В одном варианте осуществления вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®). В одном варианте осуществления субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, ассоциированного с аутоантигеном, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества терапевтического агента или средства, где введение снижает или может снизить уровень аутоантигена по меньшей мере на заранее определенный процент у субъекта.

В варианте осуществления субъектом является человек. В одном варианте осуществления субъект имеет или идентифицирован как страдающий расстройством, ассоциированным с APRIL.

В одном варианте осуществления уровень аутоантигена определяют в образце, отобранном у субъекта. В варианте осуществления способ дополнительно включает получение образца от субъекта. В варианте осуществления образец представляет собой образец крови или сыворотки.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического агента или средства. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент или средствл представляет собой небольшую молекулу. В варианте осуществления второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

Пронумерованные варианты осуществления

1. Способ лечения расстройства, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе,

где молекулу антитела вводят в дозе, которая снижает или может снизить уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-g IgA) по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

2. Способ лечения расстройства, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе,

где введение снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

3. Способ лечения расстройства, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе,

где молекулу антитела вводят в дозе или режиме дозирования (например, дозе и частоте), которые снижают или могут снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

4. Способ лечения расстройства, включающий:

выбор дозы или режима дозирования (например, дозы и частоты) для молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, где введение молекулы антитела в такой дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом; и

введение молекулы антитела субъекту в выбранной дозе или режиме дозирования,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

5. Способ лечения расстройства, включающий:

в ответ на определение того, что введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70% , 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом, введение субъекту молекулы анти-APRIL антитела,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

6. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела начинают, продолжают или поддерживают,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, и/или применяют другой терапевтический агент или средство.

7. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в дозе или режиме дозирования, то введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования начинают, продолжают или поддерживают,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в указанной дозе или режиме дозирования, то введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования прекращают, прерывают или изменяют.

8. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

если терапевтический агент или средство не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, при введении субъекту молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе.

9. Способ снижения уровня a-g IgA у субъекта, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом, например, в дозе или дозировке, которая снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40% %, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

тем самым снижая уровень a-g IgA.

10. Способ выбора молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанного в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

тем самым выбрав молекулу анти-APRIL антитела.

11. Способ выбора дозы или режима дозирования (например, дозы и частоты) молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, в дозе или схеме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

тем самым выбрав дозу или схему дозирования.

12. Способ выбора субъекта для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанного в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

тем самым выбрав субъекта,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, или вводят другой терапевтический агент или средство.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, где a-g IgA включает или представляет собой a-g IgA1.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере в течение одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух или трех месяцев.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 4 недели после введения молекулы антитела.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 8 недель после введения молекулы антитела.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 12 недель после введения молекулы антитела.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 16 недель после введения молекулы антитела.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где молекулу антитела вводят в виде однократной дозы.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где молекулу антитела

вводят в виде повторных доз.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где молекулу антитела вводят подкожно.

24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, где молекулу антитела вводят внутривенно.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, где расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-25, где расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, где расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN).

29. Способ по варианту осуществления 28, где IgAN представляет собой семейную IgAN.

30. Способ по варианту осуществления 28, где IgAN представляет собой IgAN у взрослых.

31. Способ по варианту осуществления 28, где IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD.

33. Способ по варианту осуществления 32, где CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP).

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-буллезный дерматоз.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

38. Способ по любому из вариантов осуществления1-27, где расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 1-38, где субъектом является человек.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у

которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-41, где субъект получал или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-41, где субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

46. Способ по вариантам осуществления 44 или 45, где субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 44-46, где введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 44-47, где введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 44-48, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 44-49, где вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®).

51. Способ по варианту осуществления 50, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина IgG (например, равный или выше 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-52, дополнительно включающий определение наличия у субъекта геномного локуса восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 1-53, где молекула антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-54, где молекула антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 1-55, где уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 1-56, дополнительно включающий определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 1-57, дополнительно включающий определение уровня общего IgA в образце.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58, дополнительно включающий определение уровня IgM и/или IgG в образце.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

61. Способ по варианту осуществления 60, где образец представляет собой образец крови или сыворотки.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-61, дополнительно включающий введение субъекту второго терапевтического агента или средства.

63. Способ воплощения 62, где второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу.

64. Способ по варианту осуществления 62, где второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

65. Способ лечения IgA-нефропатии, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы анти-APRIL антитела (например, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе),

где субъект получил или собирается получить вакцину (например, вакцину, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела,

тем самым обеспечивая лечение IgA-нефропатии.

66. Способ по варианту осуществления 65, дополнительно включающий введение вакцины субъекту до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

67. Способ вакцинации субъекта, включающий:

введение субъекту эффективного количества вакцины (например, вакцины, описанной в настоящем документе),

где субъект получил или собирается получить молекулу анти-APRIL антитела (например, молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 , 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения вакцины,

тем самым обеспечивая вакцинирование субъекта.

68. Способ по варианту осуществления 67, дополнительно включающий введение молекулы антитела субъекту до, одновременно с или после введения вакцины.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 44-68, где вакцину вводят внутримышечно.

70. Композиция для лечения IgA-нефропатии у субъекта, где композиция содержит молекулу анти-APRIL антитела (например, молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе) в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где субъект получил или собирается получить вакцину (например, вакцину, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела.

71. Композиция для применения по варианту осуществления 70, где субъекту вводили вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

72. Композиция для применения в вакцинации субъекта, где компощиция содержит эффективное количество вакцины (например, вакцины, описанной в настоящем документе),

где субъект получил или собирается получить молекулу анти-APRIL антитела (например, молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения вакцины, где субъект получил или собирается получить молекулу анти-APRIL антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг.

73. Композиция для применения по варианту осуществления 72, где субъекту вводят молекулу антитела до, одновременно с или после введения вакцины.

74. Композиция для лечения расстройства у субъекта, где композиция содержит:

молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе, при режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где режим дозирования снижает или может снизить уровень аномально гликозилированного IgA (a-g IgA) по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта.

75. Композиция для применения в лечении расстройства у субъекта, где композиция содержит молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе, при режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или

фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где режим дозирования снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта.

76. Композиция для применения в лечении расстройства у субъекта, где композиция содержит молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе, при режиме дозирования (например, дозе и частоте), который снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

где режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или фиксированная доза составляет примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг.

77. Композиция для применения в лечении расстройства у субъекта, где композиция содержит молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе, субъекту при режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где композицию формулируют для введения, если введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта.

78. Композиция для применения в снижении уровня a-g IgA у субъекта, где композиция содержит молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе или режиме дозирования, которые снижают или могут снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

где доза или режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг.

79. Способ лечения IgA-нефропатии, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, анти-APRIL антитела (например, молекулы антитела против APRIL, описанной в настоящем документе) в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где субъект получил или собирается получить вакцину (например, вакцину, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела,

тем самым обеспечивая лечение IgA-нефропатии.

80. Способ по варианту осуществления 79, дополнительно включающий введение вакцины субъекту до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

81. Способ вакцинации субъекта, включающий:

введение субъекту эффективного количества вакцины (например, вакцины, описанной в настоящем документе),

где субъект получил или собирается получить молекулу анти-APRIL антитела (например, молекулу анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе) в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 , 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения вакцины, где субъект получил или собирается получить молекулу анти-APRIL антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

тем самым обеспечивая вакцинацию субъекта.

82. Способ по варианту осуществления 81, дополнительно включающий введение молекулы антитела субъекту до, одновременно с или после введения вакцины.

83. Способ лечения расстройства, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе,

где молекулу антитела вводят в режиме дозирвоания примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где режим дозирования, вводимый субъекту, снижает или может снизить уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-gIgA) по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

84. Способ лечения расстройства, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где введение снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

85. Способ лечения расстройства, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе,

где молекулу антитела вводят в режиме дозирования (например, дозе и частоте), который снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, и

где режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1

мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

86. Способ лечения расстройства, включающий:

выбор дозы или режим дозирования (например, дозы и частоты) для молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе,

где доза или режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где введение молекулы антитела в дозе или режим дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом; и

введением молекулы антитела субъекту в выбранной дозе или режим дозирования,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

87. Способ лечения расстройства, включающий:

в ответ на определение того, что введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70% , 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом, введение субъекту молекулы анти-APRIL антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг, или 800 мг,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

88. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела в режим дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг /кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг начинают, продолжают или поддерживают,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, и/или применяют другой терапевтический агент или средство.

89. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в дозе или режиме дозирования, то введение молекулы антитела в дозе или режим дозирования начинают, продолжают или поддерживают,

где доза или режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% в указанной дозе или режиме дозирования, то введение молекулы антитела в указанной дозе или режиме дозирования прекращают, прерывают или изменяют.

90. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы анти-APRIL антитела, описанной здесь, или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

если терапевтический агент или средство снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, введением молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, субъекту в режиме дозирвоания примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг.

91. Способ снижения уровня a-g IgA у субъекта, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе или режиме дозирования, которые снижают или могут снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта,

где доза или режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

тем самым снижая уровень a-g IgA.

92. Способ выбора молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной здесь, в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по крайней мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

тем самым выбрав молекулу анти-APRIL антитела.

93. Способ выбора дозы или режима (например, дозы и частоты) молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

где доза или режим дозирования составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

тем самым выбрав дозу или режим дозирования.

94. Способ выбора субъекта для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела, описанной в данном документе, в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) у субъекта, нуждающегося в этом,

тем самым выбрав субъекта,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, или вводят другой терапевтический агент или средство.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 79-94, где a-g IgA включает или представляет собой a-g IgA1.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 79-95, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух или трех месяцев.

97. Способ по любому из вариантов осуществления 79-96, где что уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 4 недели после введения молекулы антитела.

98. Способ по любому из вариантов осуществления 79-97, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 8 недель после введения молекулы антитела.

99. Способ по любому из вариантов осуществления 79-98, где что уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 12 недель после введения молекулы антитела.

100. Способ по любому из вариантов осуществления 79-99, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40% (например, по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%,

75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%) примерно через 16 недель после введения молекулы антитела.

101. Способ по любому из вариантов осуществления 79-100, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 79-101, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

103. Способ по любому из вариантов осуществления 79-102, где молекулу антитела вводят в виде однократной дозы, например, в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9. 10 , 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 месяцев.

104. Способ по любому из вариантов осуществления 79-102, где молекулу антитела вводят в виде повторных доз.

105. Способ по любому из вариантов осуществления 79-104, где молекулу антитела вводят подкожно.

106. Способ по любому из вариантов осуществления 79-104, где молекулу антитела вводят внутривенно.

107. Способ по любому из вариантов осуществления 79-106, где расстройство представляет собой APRIL-ассоциированное расстройство.

108. Способ по любому из вариантов осуществления 79-107, где расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA.

109. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, где расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA.

110. Способ по любому из вариантов осуществления 79-109, где расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN).

111. Способ по варианту осуществления 110, где IgAN представляет собой семейную IgAN.

112. Способ по варианту осуществления 110, где IgAN представляет собой IgAN у взрослых.

113. Способ по варианту осуществления 110, где IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

114. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, где расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD.

115. Способ по варианту осуществления 114, где ХБП представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

116. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, что заболевание представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP).

117. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, где заболевание представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит.

118. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, где расстройстов

представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-буллезный дерматоз.

119. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, где расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

120. Способ по любому из вариантов осуществления 79-108, где заболевание представляет собой волчаночный нефрит.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 79-120, где субъектом является человек.

122. Способ по любому из вариантов осуществления 79-121, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта.

123. Способ по любому из вариантов осуществления 79-122, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта.

124. Способ по любому из вариантов осуществления 79-123, где субъект получал или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

125. Способ по любому из вариантов осуществления 79-123, где субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

126. Способ по любому из вариантов осуществления 79-125, где субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

127. Способ по любому из вариантов осуществления 79-125, где субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

128. Способ по вариантам осуществления 126 или 127, где субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

129. Способ по любому из вариантов осуществления 126-128, где введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

130. Способ по любому из вариантов осуществления 126-129, где введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG и/или IgA ответ на вакцину.

131. Способ по любому из вариантов осуществления 126-130, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический IgG и/или IgA сывороточный ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

132. Способ по любому из вариантов осуществления 126-131, где вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®).

133. Способ по варианту осуществления 132, где субъект имеет или поддерживает

эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или выше 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

134. Способ по любому из вариантов осуществления 79-133, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к растройству, например IgA-нефропатии.

135. Способ по любому из вариантов осуществления 79-134, дополнительно включающий определение наличия у субъекта геномного локуса восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

136. Способ по любому из вариантов осуществления 79-135, где молекула антитела содержит HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

137. Способ по любому из вариантов осуществления 79-136, где молекула антитела содержит VH и VL любого из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

138. Способ по любому из вариантов осуществления 79-137, где уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта.

139. Способ по любому из вариантов осуществления 79-138, дополнительно включающий определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта.

140. Способ по любому из вариантов осуществления 79-139, дополнительно включающий определение уровня общего IgA в образце.

141. Способ по любому из вариантов осуществления 79-140, дополнительно включающий определение уровня IgM и/или IgG в образце.

142. Способ по любому из вариантов осуществления 79-141, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

143. Способ по варианту осуществления 142, где образец представляет собой образец крови или сыворотки.

144. Способ по любому из вариантов осуществления 79-143, дополнительно включающий введение субъекту второго терапевтического агента или средства.

145. Способ по варианту осуществления 144, где второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу.

146. Способ по варианту осуществления 144, где второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

147. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из

предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в концентрации примерно 100, 150, 175, 180, 190, 200, 210, 220, 225, 230, 240, 250 или 300 мг/мл.

148. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в концентрации примерно 200 мг/мл.

149. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 200, 250, 300, 450, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 или 800 мг.

150. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 200 мг (например, в объеме примерно 1 мл).

151. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 400 мг (например, в общем объеме примерно 2 мл, например, в виде двух введений в объеме 1 мл или в виде однократного введения в объеме 2 мл).

152. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе по меньшей мере 200 мг.

153. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе 800 мг или ниже.

154. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 600 мг (например, в общем объеме примерно 3 мл, например, в виде одного введения в объеме 2 мл и одного введения в объеме 1 мл).

155. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят одну дозу молекулы анти-APRIL антитела.

156. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят одну или более дополнительных доз молекул анти-APRIL антитела (например, через 24 ч, 48 ч, 72 ч, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев после первого введения).

157. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела подкожно.

158. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из

предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела внутривенно.

159. Способ или композиция для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, где молекулу анти-APRIL антитела вводят в виде жидкости.

160. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека,

где молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг , 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-g IgA) по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно, расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

161. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе снижения уровня a-g IgA у человека-субъекта,

где молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три

определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно субъект имеет или имеет риск развития расстройства, например, IgA-нефропатии.

162. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает выбор дозы или режима дозирования молекулы антитела;

где введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600

мг или 800 мг,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

163. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает в ответ на определение того, что введение молекулы антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, введение субъекту молекулы антитела в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

164. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг /кг или, в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг, начинают, продолжают или поддерживают; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1,

HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, и/или вводят другой терапевтический агент или средство.

165. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает определение того, насколько введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы антитела, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, нуждающегося в этом,

если терапевтический агент или средство не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела субъекту в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и

HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

166. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где молекулу антитела вводят в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где субъект получил или собирается получить вакцину в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела, где необязательно вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®),

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

где необязательно введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%,

60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта.

167. Способ лечения расстройства, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела субъекту, нуждающемуся в этом, в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-g IgA) по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где необязательно VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

168. Способ снижения уровня a-g IgA, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела человеку-субъекту, нуждающемуся в этом,

где молекулу антитела вводят в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно субъект имеет или имеет риск развития расстройства, например, IgA-нефропатии,

тем самым снижая уровень a-g IgA.

169. Способ лечения расстройства, включающий:

выбор дозы или режима дозирования молекулы анти-APRIL антитела;

где введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно субъект имеет или имеет риск развития IgA-нефропатии,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

170. Способ лечения расстройства, включающий:

в ответ на определение того, насколько введение молекулы антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

171. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг начинают, продолжают или поддерживают; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и

HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, и/или вводят другой терапевтический агент или средство,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

172. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение терапевтического аогента или средства, отличного от молекулы анти-APRIL антитела, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, нуждающегося в этом,

если терапевтический агент или средство не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, введением молекулы антитела человеку в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

173. Способ лечения расстройства, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела человеку-субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где субъект получил или собирается получить вакцину в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела, где необязательно вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®),

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

где необязательно введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

174. Способ выбора молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%,

60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у человека-субъекта, нуждающегося в этом,

где доза составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно, где молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым выбрав молекулу антитела.

175. Способ выбора дозы или режима дозирования молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по крайней мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у человека-субъекта, нуждающегося в этом,

где необязательно доза составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым выбрав дозу или режим дозирования.

176. Способ выбора субъекта-человека для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым выбрав субъекта.

177. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-176, где a-g IgA включает или представляет собой a-g IgA1.

178. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-177, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% в течение заранее определенного периода, например, по меньшей мере, одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи,

восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати месяцев.

179. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-178, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела.

180. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-179, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела.

181. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-180, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела.

182. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-181, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела.

183. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-182, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%.

184. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-183, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

185. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-184, например, в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 месяцев.

186. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-185, где молекулу антитела вводят в виде повторных доз, например, в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30 или 36 месяцев, где необязательно, когда субъекту вводят одну или более дополнительных доз молекул анти-APRIL антитела (например, через 24 ч, 48 ч, 72 ч, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев после первого введения).

187. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-186, где молекулу антитела вводят подкожно.

188. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-186, где молекулу антитела вводят внутривенно.

189. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-188, где расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с APRIL.

190. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-189, где расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA.

191. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-190, где расстройстов представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA.

192. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-191, где расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN).

193. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 192, где IgAN представляет собой семейную IgAN.

194. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 192, где IgAN представляет собой IgAN у взрослых.

195. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 192, где IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповилную IgAN.

196. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-191, где расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD.

197. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 196, где CKD представляет собой CKD на поздней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

198. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-191, где заболевание представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP).

199. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-191, где заболевание представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит.

200. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения согласно любому из вариантов осуществления 160-191, где заболевание представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-буллезный дерматоз.

201. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-191, где расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

202. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-191, где заболевание представляет собой волчаночный нефрит.

203. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-202, где субъектом является пациент-человек.

204. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-203, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень a-g IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта.

205. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-204, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше, чем уровень общего IgA у контрольного субъекта, например, субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, здорового или нормального субъекта.

206. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-205, где субъект получал или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

207. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-206, где субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

208. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-207, где субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

209. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-208, где субъект представляет или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

210. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 208 или 209, где субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

211. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-210, где введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA- ответ на вакцину не более чем чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

212. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-211, где введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA- ответ на вакцину.

213. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-212, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA- ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

214. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-213, где вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®).

215. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 214, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень противостолбнячного анатоксина и/или противодифтерийного анатоксина IgG (например, равный или превышающий 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

216. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-215, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

217. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-216, дополнительно включающий определение наличия у субъекта геномного локуса восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

218. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-217, где молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), включающую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

219. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-218, где молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286,

где необязательно молекула антитела представляет собой IgG2.

220. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по

любому из вариантов осуществления 160-219, где уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта.

221. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-220, дополнительно включающий определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта.

222. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-221, дополнительно включающий определение уровня общего IgA в образце.

223. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-222, дополнительно включающий определение уровня IgM и/или IgG в образце.

224. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-223, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

225. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 224, где образец представляет собой образец крови или сыворотки.

226. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-225, дополнительно включающий введение субъекту второго терапевтического агента или средства.

227. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 226, где второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу.

228. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по варианту осуществления 227, где второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

229. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-228, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в концентрации примерно 100, 150, 175, 180, 190, 200, 210, 220, 225, 230, 240, 250 или 300 мг/мл.

230. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-229, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в концентрации примерно 200 мг/мл.

231. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-230, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 200, 250, 300, 450, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 или 800 мг.

232. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-231, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 200 мг (например, в объеме примерно 1 мл).

233. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по

любому из вариантов осуществления 160-232, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 400 мг (например, в общем объеме примерно 2 мл, например, в виде двух введений по 1 мл или в виде одного введения по 2 мл).

234. Молекула антитела, фармацевтическая композиция, способ применения по любому из вариантов осуществления 160-233, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 600 мг (например, в общем объеме примерно 3 мл, например, в виде одного введения в объеме 2 мл и в виде одного введения в объеме 1 мл).

235. Молекула антитела, фармацевтическая композиция для применения или способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе по меньшей мере 200 мг.

236. Молекула антитела, фармацевтическая композиция для применения или способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе 800 мг или ниже.

237. Молекула антитела, фармацевтическая композиция для применения или способ по любому из предшествующих вариантов осуществления, где молекулу анти-APRIL антитела вводят в виде жидкой композиции.

В раскрытии рассматриваются все комбинации любого одного или более вышеизложенных аспектов и/или вариантов осуществления, а также комбинации с любым одним или более вариантами осуществления, изложенными в подробном описании и примерах.

Другие признаки, объекты и преимущества композиций и способов, представленных в данном документе, будут очевидны из описания и фигур из формулы изобретения.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение вакцины субъекту до, одновременно с или после введения молекулы анти-APRIL антитела.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано среднее процентное изменение (± стандартное отклонение) по сравнению с исходным уровнем концентрации аберрантно гликозилированного иммуноглобулина во времени при применении указанных препаратов (объединенный плацебо, антитело 2419-1406 в дозе 0,5 мг/кг, антитело 2419-1406 в дозе 2,0 мг/кг, антитело 2419-1406 в дозе 6,0 мг/кг, антитело 2419-1406 в дозе 12,0 мг/кг, плацебо+вакцина и антитело 2419-1406 в дозе 6,0 мг/кг+вакцина) для всех пациентов любой этнической принадлежности (популяция с исследованием фармакодинамики).

На фиг. 2 представлена серия графиков, показывающих среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем аберрантно гликозилированного иммуноглобулина A (a-g-IgA1; левая панель) и иммуноглобулина A (IgA; правая панель) в зависимости от лечения.

На фиг. 3 представлен график, показывающий уровни титра противостолбнячного иммуноглобулина G (IgG) в популяции с оценкой безопасности.

На фиг. 4 представлен график, показывающий уровни титра дифтерийного

иммуноглобулина G (IgG) в популяции с оценкой безопасности.

На фиг. 5 представлена серия графиков, показывающих подавление IgA под действием mAb 2419-1406 у здоровых добровольцев. Результаты показаны для подкожного (SC) введения (левая панель) и для внутривенного (IV) введения (правая панель), как указано.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к молекулам антител, которые связываются с APRIL, например, с APRIL человека, APRIL мыши или с обоими, с высокой аффинностью и специфичностью. Преимущественно, некоторые из молекул антител, описанных здесь, обладают улучшенной способностью снижать (например, ингибировать, блокировать или нейтрализовать) одну или более биологических активностей APRIL. Также настоящее изобретение относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим молекулы антител, экспрессионным векторам, клеткам-хозяевам, композициям (например, фармацевтическим композициям), наборам и способам получения молекул антител. Молекулы антител и фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, можно использовать (самостоятельно или в комбинации с другими агентами или терапевтическими средствами) для лечения, профилактики и/или диагностики расстройств и патологических состояний, например, расстройств и патологических состояний, ассоциированных с APRIL, например, IgA-нефропатии (IgAN) или расстройства, ассоциированного с IgAN (например, хронической болезни почек на поздней стадии (CKD)), посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпуры Шенлейна-Геноха (HSP) или кожного васкулита, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулита, IgA-дерматита (например, герпетиформного IgA-дерматита, IgA-зависимого буллезного дерматоза), IgM-опосредованной нейропатии (например, анти-MAG периферической нейропатии или IgM-опосредованной нейропатии, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемии Вальденстрема (WM) или волчаночного нефрита).

IgA-нефропатия является одним из наиболее распространенных хронических гломерулярных заболеваний с глобальной заболеваемостью примерно 5-50 случаев на миллион (дети) и 10-40 случаев на миллион (взрослые). Несмотря на то, что обычно заболевание протекает относительно медленно, IgAN может прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности (например, почечная недостаточность имеет место у 20-50% пациентов в течение 20-30 лет). Пациенты с IgA-нефропатией с незначительными отклонениями в анализе мочи, нормальным артериальным давлением и нормальной скоростью клубочковой фильтрации (GFR) обычно нуждаются в периодическом наблюдении. Для пациентов с более запущенным заболеванием терапевтические варианты могут включать неспецифическое лечение для снижения артериального давления и протеинурии посредством блокады RAS, а также другие общие меры, такие как снижение уровня липидов, ограничение натрия в рационе, прекращение курения и отказ от НПВП и других нефротоксинов.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в некоторых

вариантах осуществления этиология IgA-нефропатии представляет собой феномен с двумя «ударами», где первый «удар» возникает в ответ на мукозальную инфекцию в виде продукции полимерного IgA1, содержащего аберрантно галактозилированную шарнирную область (аберрантно гликозилированный IgA1 или a-g IgA1), представляет в качестве аутоантигена; и второй «удар» представляет собой последующую индукцию аутоантител, что приводит к образованию иммунных комплексов. Эти циркулирующие иммунные комплексы затем откладываются в почках, где происходит активация комплемента, что приводит к активации воспалительных путей, мезангиальной гиперпролиферации, повреждению клубочков, протеинурии и прогрессированию заболевания почек, ведущего к терминальной стадии почечной недостаточности. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в некоторых вариантах осуществления снижение уровня аутоантигена и/или аутоантитела и удаление образующихся иммунных комплексов и/или ослабление активации комплемента может оказывать положительное влияние на прогрессирование IgA-нефропатии и других сопутствующих заболеваний и расстройств (например, хронической болезни почек (CKD) на поздней стадии, посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпуры Шенлейна-Геноха (HSP) или кожного васкулита, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN), IgA-васкулита, IgA-дерматита (например, герпетиформного IgA-зависимого дерматита, IgA-зависимого буллезного дерматоза), IgM-опосредованной нейропатия (например, анти-MAG периферическая нейропатии или IgM-опосредованной нейропатии, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемии Вальденстрема (WM) или волчаночного нефрита).

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в некоторых вариантах осуществления аномальный биосинтез полимерного IgA и антигенного a-g IgA1 коррелирует как с патогенезом, так и с прогрессированием заболевания. В одном варианте осуществления сывороточные уровни a-g IgA1 коррелируют в качестве наследуемого признака со значительной наследственностью в значительном числе случаев семейной IgA-нефропатии у взрослых и детей. В одном варианте осуществления a-g IgA1 играет роль в патогенезе заболевания, что можно определить, например, с использованием анализа ex vivo мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), полученных от пациентов. Например, a-g IgA1 может секретироваться иммортализованными B-клетками у пациентов с IgA-нефропатией, и продукция IgA1 лимфоцитами у пациентов может коррелировать с уровнями a-g IgA1 в сыворотке. В качестве другого примера, иммунные комплексы, полученные частично из клеток, продуцирующих IgA1, которые затем были восстановлены in vitro с использованием сыворотки пациентов с IgA-нефропатией, могут быть патогенными у мышей после пассивного переноса. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в некоторых вариантах осуществления уровни a-g IgA1 в сыворотке могут прогнозировать исходы заболевания и иметь диагностическую ценность в качестве биомаркера для клинической оценки прогрессирования заболевания, лечения, а также стратификации популяций пациентов. Например, целенаправленное снижение IgA может быть терапевтически выгодным и может эффективно уменьшать иммунные

отложения и повреждение почек. В одном варианте осуществления лечение молекулой антитела, описанной в настоящем документе, приводит к клинически значимому снижению уровней аутоантигена, например, уровней a-g IgA.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в некоторых вариантах осуществления молекулы анти-APRIL антитела, описанные в настоящем документе (например, однократные дозы до 12,0 мг/кг), безопасны и хорошо переносятся здоровыми взрослыми людьми. В одном варианте осуществления однократная доза молекулы анти-APRIL антитела может подавлять свободный APRIL в сыворотке до уровня предела количественного определения. В одном варианте осуществления уровень a-g IgA1 в сыворотке снижается параллельно с общим уровнем IgA в сыворотке и восстанавливается дозозависимым образом после детектирования свободного APRIL в сыворотке.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в некоторых вариантах осуществления молекулы анти-APRIL антитела, описанные в настоящем документе, не влияют на способность субъектов индуцировать антигенспецифический сывороточный бустерный IgG- или IgA-ответ на вакцинацию (например, вакцинацию стобнячным анатоксином и дифтерийным анатоксином), указывая на то, что качественный Т-клеточно-зависимый гуморальный ответ сохраняется во время супрессии APRIL.

Определения

В рамках настоящего изобретения, артикли «а» и «ан» относятся к одному или более чем одному (например, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту артикля.

Термин «или» используется здесь для обозначения и используется взаимозаменяемо с термином «и/или», если контекст явно не указывает на иное.

«Примерно» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень ошибки измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени ошибки находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и более типично в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

Композиции и способы, раскрытые в настоящем документе, включают полипептиды и нуклеиновые кислоты, имеющие указанные последовательности или последовательности, по существу идентичные или подобные им, например, последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или выше идентичные указанной последовательности.

В контексте аминокислотной последовательности термин «по существу идентичная» используется здесь для обозначения первой аминокислотной последовательности, которая содержит достаточное или минимальное количество аминокислотных остатков, которые представляют собой i) идентичные или ii) консервативные замены выровненных аминокислотных остатков во второй аминокислотной последовательности, так что первая и вторая аминокислотные последовательности могут иметь общий структурный домен и/или общую функциональную активность. Например, аминокислотные последовательности, которые содержат общий структурный домен, имеют по меньшей мере примерно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность с референсной

последовательностью, например, последовательностью, представленной в настоящем документе.

В контексте нуклеотидной последовательности термин «по существу идентичная» используется здесь для обозначения первой последовательности нуклеиновой кислоты, которая содержит достаточное или минимальное количество нуклеотидов, идентичных выровненным нуклеотидам во второй последовательности нуклеиновой кислоты, так, что первая и вторая нуклеотидные последовательности кодируют полипептид, обладающий общей функциональной активностью, или кодируют общий структурный домен полипептида или общую функциональную активность полипептида. Например, нуклеотидные последовательности имеют по меньшей мере примерно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичность с референсной последовательностью, например, последовательностью, представленной здесь.

Термин «функциональный вариант» относится к полипептидам, которые имеют по существу идентичную аминокислотную последовательность с природной последовательностью или кодируются по существу идентичной нуклеотидной последовательностью и способны проявлять одну или более активностей природной последовательности.

Расчеты гомологии или идентичности последовательностей между последовательностями (термины используются здесь взаимозаменяемо) осуществляют следующим образом.

Для определения процентной идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновой кислоты, последовательности выравнивают для целей оптимального сравнения (например, могут быть введены гэпы в одну или обе из первой и второй аминокислотной или нуклеиновокислотной последовательности для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности можно не учитывать для целей сравнения). В иллюстративном варианте осуществления длина референсной последовательности, выровненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, например, по меньшей мере 40%, 50%, 60%, например, по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100% от длины референсной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих аминокислотных положениях или нуклеотидных положениях. Если положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы идентичны по этому положению.

Процентная идентичность между двумя последовательностями является функцией количества идентичных позиций, общих для последовательностей, с учетом количества гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с помощью математического алгоритма. В

некоторых вариантах осуществления процентную идентичность между двумя аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol., 48:444-453), который был включен в программу GAP в программном пакете GCG (доступен на сайте gcg.com), используя матрицу Blossum 62 или матрицу PAM250, вес гэпа 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и вес длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления процентную идентичность между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с использованием программы GAP в программном пакете GCG (доступен на gcg.com), с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и веса гэпа 40, 50, 60, 70 или 80 и веса длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Один подходящий набор параметров (и тот, который следует использовать, если не указано иное) представляет собой оценочную матрицу Blossum 62 со штрафом за гэп 12, штрафом за удлинение гэпа 4 и штраф за гэп 5.

Процентную идентичность между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями можно определить с использованием алгоритма E. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы веса остатков PAM120, штраф за длину гэпа 12 и штраф за гэп 4.

Последовательности нуклеиновых кислот и белков, описанные в настоящем документе, можно использовать в качестве «запросной последовательности» для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других членов семейства или родственных последовательностей. Такие поиски можно проводить с помощью программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol., 215:403-10. Поиск нуклеотидов BLAST можно проводить с помощью программы NBLAST, оценка=100, длина слова=12, чтобы получить нуклеотидные последовательности, гомологичные нуклеиновой кислоте, описанной в настоящем документе. Поиск белков BLAST можно проводить с помощью программы XBLAST, оценка=50, длина слова=3, чтобы получить аминокислотные последовательности, гомологичные белковым молекулам, описанным в настоящем документе. Для получения выравниваний с гэпами в целях сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res., 25:3389-3402. При использовании программ BLAST и BLAST с гэпами можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). См. ncbi.nlm.nih.gov.

В рамках настоящего изобретения, термин «гибридизуется в условиях низкой жесткости, средней жесткости, высокой жесткости или очень высокой жесткости» описывает условия для гибридизации и промывки. Руководство по проведению реакций гибридизации можно найти в монографии Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, которая включена посредством ссылки. В этой ссылке описаны водные и неводные способы, и можно использовать любой из них. Конкретные условия гибридизации, указанные в данном документе, являются следующими: 1) условия гибридизации с низкой жесткостью в 6X хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) при температуре примерно 45°C с последующими двумя промывками в 0,2X SSC, 0,1% SDS по

меньшей мере при 50°C (температуру промывок можно повысить до 55°C для условий низкой жесткости); 2) условия гибридизации средней жесткости в 6X SSC при температуре примерно 45°C с последующей одной или более промывками в 0,2X SSC, 0,1% SDS при 60°C; 3) условия гибридизации высокой жесткости в 6X SSC при температуре примерно 45°C с последующей одной или более промывками в 0,2X SSC, 0,1% SDS при 65°C; и предпочтительно 4) очень жесткие условия гибридизации: 0,5M фосфат натрия, 7% SDS при 65°C с последующей одной или более промывками при 0,2X SSC, 1% SDS при 65°C. Условия очень высокой жесткости 4) являются подходящими условиями и должны использоваться, если не указано иное.

Понятно, что молекулы, описанные здесь, могут иметь дополнительные консервативные или замещения заменимых аминокислот, которые не оказывают существенного влияния на их функции.

Предполагается, что термин «аминокислота» охватывает все молекулы, как природные, так и синтетические, которые включают как аминогруппу, так и кислотную функциональную группу и могут включаться в полимер из встречающихся в природе аминокислот. Примеры аминокислот включают встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и конгенеры; аналоги аминокислот с вариантными боковыми цепями; и все стереоизомеры любого из вышеуказанных. Используемый здесь термин «аминокислота» включает как D- или L-оптические изомеры, так и пептидомиметики.

«Консервативная аминокислотная замена» представляет собой замену аминокислотного остатка аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. В данной области определены семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи. Такие семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), с кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), с незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), с неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), с бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и с ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

Термины «полипептид», «пептид» и «белок» (если он одноцепочечный) используются здесь взаимозаменяемо для обозначения полимеров из аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и может прерываться неаминокислотами. Термины также охватывают полимер из аминокислот, который был модифицирован; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций, таких как конъюгация с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен рекомбинантными методами из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

Термины «нуклеиновая кислота», «последовательность нуклеиновой кислоты», «нуклеотидная последовательность» или «полинуклеотидная последовательность» и «полинуклеотид» используются взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, либо дезоксирибонуклеотидам, либо рибонуклеотидам, либо их аналогам. Полинуклеотид может быть либо одноцепочечным, либо двухцепочечным, и, если он одноцепочечный, то он может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Последовательность нуклеотидов может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, посредством конъюгации с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномного происхождения, кДНК, полусинтетического или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродном расположении.

В рамках настоящего изобретения, термин «выделенное» относится к веществу, которое удалено из его исходной или нативной среды (например, естественной среды, если оно встречается в природе). Например, природный полинуклеотид или полипептид, присутствующий в живом организме, не выделяют, а выделяют тот же самый полинуклеотид или полипептид, отделенный вмешательством человека от некоторых или всех сосуществующих веществ в природной системе. Такие полинуклеотиды могут быть частью вектора, и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могут быть частью композиции, и все же они являются выделенными в том смысле, что такой вектор или композиция не являются частью среды, в которой они встречаются в природе.

В рамках настоящего изобретения, термин «лечить», например, IgA-нефропатию, означает, что субъект (например, человек), который имеет заболевание, например, IgA-нефропатию, и/или испытывает симптом заболевания, например, IgA-нефропатии, будет, в варианте осуществления, страдать от менее тяжелых симптомов и/или быстрее восстанавливаться при введении молекулы антитела, чем если бы молекула антитела никогда не вводилась. В одном варианте осуществления при лечении IgA-нефропатии результаты биопсии почки показывает меньшее количество отложений IgA или их отсутствие, например, в виде иммунных комплексов в мезангии почки, после эффективного лечения IgA-нефропатии. Например, диагностический анализ с использованием иммунофлуоресценции или электронной микроскопии обнаруживает в меньшей степени или отсутствие отложений IgA в биологическом образце субъекта после введения молекулы антитела, описанного в настоящем документе, для эффективного лечения IgA-нефропатии. Другие анализы, анализы мочи, анализы крови, тесты на клиренс йоталамата или визуализацию почек (например, УЗИ, рентген или цистоскопию) также можно использовать для мониторинга лечения пациента или для обнаружения наличия, например, снижения наличия (или отсутствие) симптома IgA-нефропатии после лечения IgA-

нефропатии у субъекта. Лечение может, например, частично или полностью облегчать, ослаблять, подавлять, ингибировать или уменьшать тяжесть и/или уменьшать частоту и, необязательно, отсрочить начало одного или более проявлений эффектов или симптомов, особенностей и/или или причины расстройства, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления лечение проводят субъекту, у которого не проявляются определенные признаки расстройства, например, IgA-нефропатии, и/или субъекту, у которого проявляются только ранние признаки расстройства, например, нефропатии. В одном варианте осуществления лечение проводят субъекту, у которого проявляются один или более установленных признаков расстройства, например IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления лечение проводят субъекту, у которого диагностировано заболевание, например, IgA-нефропатия.

В рамках настоящего изобретения, термин «профилактировать» расстройство, например, IgA-нефропатию, означает, что субъект (например, человек) с меньшей вероятностью будет иметь заболевание, например, IgA-нефропатию, если субъект получает молекулу антитела.

Различные аспекты композиций и способов по настоящему описанию более подробно описаны ниже. Дополнительные определения изложены по всей спецификации.

APRIL

APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию), также известный как CD256, TNF- и APOL-связанный лиганд, экспрессируемый лейкоцитами 2 (TALL-2), или TNF-связанный лиганд смерти 1 (TRDL-1), представляет собой цитокин семейства TNF, кодированный геном члена суперсемейства лигандов фактора некроза опухолей 13 (TNFSF13) (также известный как APRIL, TALL2 или ZTNF2). APRIL играет роль в ряде биологических процессов, таких как передача сигналов, регуляция клеточной пролиферации и переключение класса IgA (Hahne et al. (1998) J. Exp. Med., 188:1185-1190 (1998); Castigli et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 101:3903-3908 (2004)).

APRIL как функционально, так и структурно связан с BAFF (фактором активации B-клеток F13B), также известным как BLyS (стимулятор B-лимфоцитов). Оба цитокина участвуют в регуляции ключевых аспектов функций врожденного и адаптивного иммунитета. APRIL и BAFF связываются с рецепторами лимфоцитов TACI (трансмембранным активатором и взаимодействующим фактором CAML) и BCMA (антигеном созревания B-клеток). APRIL и BAFF, по-видимому, гетерологично взаимодействуют друг с другом посредством белок-белковых взаимодействий. Хотя и APRIL, и BAFF имеют общие биохимические (связывание с рецепторами), иммунологические и даже некоторые структурные перекрытия (например, в том, что касается трехмерной топологии их соответствующих рецептор-связывающих доменов), два цитокина, тем не менее, структурно и функционально являются различными. APRIL связывается с биологически значимым гепарансульфатом (присутствующим во внеклеточном матриксе клеток в виде гепарансульфатных протеогликанов); BAFF - не связывается. Это взаимодействие играет критическую биологическую функцию в

отношении обеспечения состояния олигомеризации APRIL в сочетании с его локализованным взаимодействием с TACI, для которого также требуется HSPGS для полной активности. В отличие от BAFF, который функционирует в качестве сильного активатора В-клеток, включая как пролиферацию, так и дифференцировку, APRIL, по-видимому, действует более специфично в отношении модуляции фенотипа В-клеток, например, в отношении продукции IgA и дифференцировки/выживания IgA-положительных плазматических клеток. Таким образом, ожидается, что целенаправленное нарушение сигнального пути с участием APRIL-рецептора будет иметь меньше пертурбативных эффектов на гомеостаз В-клеток и общую иммунную функцию по сравнению с другими иммунными терапевтическими средствами, нацеленными на BAFF (например, белимумаб) или терапией против CD20 (например, ритуксимаб), которые в основном нацелены на пре- и ранние В-клетки. Также было показано, что APRIL экспрессируется на высоких уровнях в других клетках, связанных с миелоидными и лимфоидными тканями, а также в гематологических раковых заболеваниях (например, миеломе, хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL)) и солидных опухолях (например, толстого кишечника, щитовидной железы и молочной железы).

Примеры аминокислотных и нуклеотидных последовательностей APRIL человека описаны, например, в публикациях Hahne et al., J. Exp. Med., 188:1185-1190 (1998); Shu et al., J. Leukoc. Biol., 65:680-683 (1999); Kelly et al., Cancer Res., 60:1021-1027(2000); и Pradet-Balade et al., EMBO J., 21:5711-5720 (2002).

Аминокислотная последовательность APRIL человека (изоформа альфа, также относящаяся к «канонической» последовательности (SEQ ID NO: 85)) представлена следующим образом:

huAPRIL

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQT
ELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQ
KKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQ
VLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSV
IIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

Существует несколько изоформ APRIL человека, продуцированных в результате альтернативного сплайсинга.

Изоформа бета имеет следующую аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 86):

>sp|O75888-2|TNF13_Изоформа бета члена надсемейства лигандов фактора некроза опухолей 13 человека OS=Homo sapiens GN=TNFSF13:

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQT
ELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQ
KNDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVS
REGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGT
FLGFVKL

Последовательность изоформы бета отличается от канонической последовательности следующим: аминокислоты 113-129 SEQ ID NO: 85: KQHSVLHLVPINATSKD → N

Изоформа гамма имеет следующую аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 87):

>sp|O75888-3|TNF13_Изоформа гамма члена надсемейства лиганда фактора некроза опухолей 13 человека OS=Homo sapiens GN=TNFSF13:

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQT ELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQ KKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQ VLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSV IIPRARAKLNLSPHGTFLGL

Последовательность изоформы гамма отличается от канонической последовательности следующим: аминокислоты 247-249: отсутствуют.

Изоформа 4 имеет следующую аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 88):

>sp|O75888-4|TNF13_Изоформа 4 члена надсемейства лиганда фактора некроза опухоли 13 человека OS=Homo sapiens GN=TNFSF13

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQT ELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQ PALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCI RSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

Последовательность изоформы 4 отличается от канонической последовательности следующим: аминокислоты 86-113: отсутствуют.

Изоформа TWE-PRIL имеет следующую аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 89):

>sp|O43508-2|TNF12_Изоформа TWE-PRIL члена надсемейства лиганда фактора некроза опухолей 12 человека OS=Homo sapiens GN=TNFSF12

MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAVVSLGSRASLSAQE PAQEELVAEEDQDPSELNPQTEESQDPAPFLNRLVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEV HPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDALE AWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQ AQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRA YNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

Изоформа 5 имеет следующую аминокислотную последовательность (SEQ ID NO: 90):

>sp|O75888-5|TNF13_Изоформа 5 члена надсемейства лиганда фактора некроза опухолей 13 человека OS=Homo sapiens GN=TNFSF13

MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTG GPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYG

VRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYS
AGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

Последовательность изоформы 5 отличается от канонической последовательности следующим: аминокислоты 1-17: отсутствуют; аминокислоты 87-114: отсутствуют.

Другие варианты и альтернативные последовательности APRIL человека описаны, например, в The MGC Project Team, Genome Res., 14:2121-2127 (2004); Ota et al., Nat. Genet., 36:40-45 (2004); и Kelly et al., Cancer Res., 60:1021-1027 (2000).

В рамках настоящего изобретения, когда молекула анти-APRIL антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, то она связывается или по существу связывается с одной или более изоформами APRIL человека, например, одной или более изоформами APRIL человека, описанными в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85.

Примеры аминокислотных и нуклеотидных последовательностей мышиного APRIL описаны, например, в публикации Yu et al., Nat. Immunol., 1:252-256 (2000); Carninci et al., Science, 309:1559-1563 (2005); The MGC Project Team, Genome Res., 14:2121-2127 (2004); и Bossen et al., J. Biol Chem., 281: 13964-13971 (2006).

Аминокислотная последовательность изоформы 1 мышиного APRIL (SEQ ID NO: 91) представлена следующим образом.

>muAPRIL

MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREV
SRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLH
LVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRGRGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFT
MGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKL
SLSPHGTFLGFVKL

Аминокислотная последовательность изоформы 2 мышиного APRIL (SEQ ID NO: 92) представлена следующим образом.

MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREV
SRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLH
LVPVNITSKDSDVTEVMWQPVLRRGRGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTM
GQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSL
SPHGTFLGFVKL

В рамках настоящего изобретения, когда молекула анти-APRIL антитела связывается или по существу связывается с мышиным APRIL, то она связывается или по существу связывается с одной или более изоформами мышиного APRIL, например, с одной или более изоформами мышиного APRIL, описанными в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с мышиным APRIL, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92 или обе.

В рамках настоящего изобретения, когда молекула анти-APRIL антитела не

связывается или по существу не связывается с APRIL мыши, то она не связывается или не связывается по существу с одной или более изоформами APRIL мыши, например, одной или более изоформами APRIL мыши, описанные в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с мышиным APRIL, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или 92. В иллюстративном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с мышиным APRIL, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и мышиным APRIL, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 92.

Выравнивание последовательностей иллюстративных белков APRIL человека и мыши (SEQ ID NO: 85 и 91 соответственно) показано на фиг. 13 в публикации международной заявки WO 2017/091683, содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание посредством ссылки.

Эпитоп

Молекула антитела, описанная в настоящем документе, может связываться с эпитопом на APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоими). Например, эпитоп, связанный с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, может включать одну или более точек контакта эпитопа, описанных в настоящем документе.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более остатками или одной или более областями, представленными в любой из таблиц 3-4 или 6, или таблице 8, или на любой из фиг. 14, 22, 23A-23B, 24A-24B, 25A-25B или 38A-38B в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми) аминокислотными остатками, показанными в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается с) со всеми аминокислотными остатками, приведенными в таблице 3. Например, молекулы антител, описанные в настоящем документе, могут связываться с аминокислотными остатками, приведенными в таблице 3, таким образом, что включает связывание двух мономеров APRIL (например, как показано в таблице 3 позиционно как A против B). Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в варианте осуществления по меньшей мере некоторые из аминокислотных остатков, приведенных в таблице 3, способствуют высокоаффинным взаимодействиям между APRIL и доменом CDR2 TACI. В одном варианте осуществления контактирование одного или более аминокислотных остатков в таблице 3 с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, ингибирует или существенно ингибирует связывание APRIL с TACI.

Типичные аминокислотные остатки APRIL человека, которые могут связываться с молекулами анти-APRIL антитела, описанными в настоящем документе, показаны в

таблице 3. Структурное представление этого эпитопа (например, определенное как в пространственном, так и в конформационном отношении) приведено на фиг. 14 в публикации международной заявки WO2017/091683.

Таблица 3

Примеры аминокислотных остатков APRIL человека, которые связываются с анти-APRIL антителами (нумерация аминокислот основана на SEQ ID NO: 85)

Мономер	Аминокислотное положение	Аминокислота
A	130	Asp
A	131	Ser
A	132	Asp
A	174	Val
A	175	Thr
A	176	Phe
A	177	Thr
A	178	Met
A	179	Gly
A	180	Gln
A	181	Val
A	192	Thr
A	195	Arg
A	196	Cys
A	197	Ile
A	200	Met
A	201	Pro
A	202	Ser
A	208	Tyr
A	230	Pro
A	231	Arg
A	232	Ala
A	241	His
B	170	Leu
B	205	Asp
B	206	Arg

В еще одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10 или всеми) аминокислотными остатками, приведенными в таблице 4. В еще одном варианте осуществления молекула антитела связывается (например, связывается или по существу связывается) со всеми аминокислотными остатками, приведенными в таблице 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с петлей C-D (например, петля, соединяющая β-листы C и D), петлей G-H (например, петля, соединяющая β-листы G и H) или обеми, на APRIL.

Структурное (пространственное) представление этого эпитопа (иногда именуемого здесь «коровой областью») представлено на фиг. 15 в публикации международной заявки WO2017/091683, в которой показано, что каждая молекула белка APRIL содержит два упакованных антипараллельных восьмицепочечных β-листа (от A до G), один внутренний и один внешний, в топологии β-желе-ролла. Эти β-листы соединены петлями, которые также определяют (на основе определений вторичной структуры) желаемый эпитоп. Не желая быть связанными теорией, полагается, что, поскольку эти положения/структуры определяют подмножество ключевых взаимодействий с APRIL и доменом CRD2 TACI, то таким антителом будет достигнуто оптимальное ингибирование связывания APRIL с TACI.

Таблица 4

Примеры аминокислотных остатков APRIL человека, которые связываются с анти-APRIL антителами (нумерация аминокислот основана на SEQ ID NO: 85)

Аминокислотное положение	Аминокислота
174	Val
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
179	Gly
180	Gln
181	Val
230	Pro
231	Arg
232	Ala

В еще одном варианте осуществления молекула антитела не связывается с одним, двумя или всеми Asp129, Arg233 или HIS203 на APRIL человека (например, SEQ ID NO: 85). Например, одна или более мутаций в этих положениях, например, Asp129Ala, Arg233Asn, His203Asp или любая их комбинация, не снижают или по существу не снижают аффинность связывания молекулы антитела с APRIL человека или ингибирующее действие молекулы антитела на активность APRIL человека (например, нейтрализация связывания APRIL с TACI).

В еще одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по

существу связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками APRIL человека (например, SEQ ID NO: 85) из положений 105-114 и/или одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками мышиного APRIL (например, SEQ ID NO: 91) из положений 96-105.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми) аминокислотными остатками, показанными в таблице 7. В еще одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) со всеми аминокислотными остатками, показанными в таблице 7.

Таблица 7

Примеры аминокислотных остатков APRIL человека, которые связываются с анти-APRIL антителами (нумерация аминокислот основана на SEQ ID NO: 85)

Аминокислотное положение	Аминокислота
132	Asp
170	Leu
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
181	Val
192	Thr
195	Arg
197	Ile
205	Asp
206	Arg
208	Tyr
228	Iso
230	Pro
231	Arg
232	Ala
241	His

В одном варианте осуществления молекула антитела, например, молекула анти-APRIL антитела, имеющая один, два, три, четыре, пять или шесть CDR любого из моноклональных антител 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419- 0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310 или 2419-1406, связывается с одной или более аминокислотами, приведенными в таблице 7. В еще

одном варианте осуществления молекула антитела, например, молекула анти-APRIL антитела, специфичная для человека, например, имеющая один, два, три, четыре, пять или шесть CDR любого из моноклональных антител 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, связывается с APRIL мыши когда одно или более (например, 2, 3, 4 или все) следующие положения в APRIL мыши (используется нумерация мышиного APRIL) мутированы, например, в следующие: A120D, N224R, H163Q, K219I или R181Q. В еще одном варианте осуществления молекула антитела, например, молекула анти-APRIL антитела, специфичная для человека, например, имеющая один, два, три, четыре, пять или шесть CDR любого из моноклональных антител 2419, 2419-0105, 2419- 0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, связывается с APRIL мыши когда лизин в положении 219 (используется нумерация мышиного APRIL) мутирует, например, в изолейцин (т.е. K219I).

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, показанными в таблице 6 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описанную в настоящем документе, например, моноклональное антитело 2218, 2419, 2621, 2622, 3125, 3327, 3525, 3530, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из D132, V174, F176, V181, Q190, R195, R206, Y208, I228 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174, F176, Q190, R195, R206 или Y208. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или I228. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174, R206 или Y208.

В одном варианте осуществления молекула антитела не контактирует (например, не связывается или по существу не связывается) по меньшей мере с одним или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) аминокислотными остатками APRIL человека, показанными в таблице 6 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу антитела, описанную в настоящем документе, например, моноклональное

антитело 2218, 2419, 2621, 2622, 3125, 3327, 3525, 3530, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула антитела не контактирует (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190, S226, I228, Y208 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела не контактирует (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V181, S226, I228 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела не контактирует (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из Y208 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела не контактирует (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или N237.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174, F176, Q190, R195, R206 или Y208; и не связывается (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V181, S226, I228 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174 или R206; и не связывается (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V181 или N237 (и необязательно S226). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два или три) CDR тяжелой цепи, один или более (например, два или три) CDR легкой цепи или оба моноклонального антитела 4035. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит область тяжелой цепи, вариабельную область легкой цепи или обе области моноклонального антитела 4035. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4035 представляет собой молекулу гуманизированного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или I228; и не связывается (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из Y208 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с аминокислотным остатком I228 APRIL человека; и не связывается (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из Y208 или N237. В

одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два или три) CDR тяжелой цепи, один или более (например, два или три) CDR легкой цепи или оба моноклонального антитела 2419. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит область тяжелой цепи, вариабельную область легкой цепи или обе области моноклонального антитела 2419. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2419 представляет собой молекулу гуманизированного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174, R206 или Y208; и не связывается (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174 или R206; и не связывается (например, не связывается или по существу не связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два или три) CDR тяжелой цепи, один или более (например, два или три) CDR легкой цепи или оба моноклонального антитела 3833. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, вариабельную область легкой цепи или обе области моноклонального антитела 3833. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 3833 представляет собой молекулу гуманизированного антитела.

В одном варианте осуществления эпитоп перекрывается с сайтом связывания рецептора CRD2. В одном варианте осуществления эпитоп представляет собой нелинейный эпитоп, например, который охватывает границу раздела мономера. В одном варианте осуществления эпитоп находится в области, связанной с блокированием рецепторов как TACI, так и BCMA.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (находятся в мономере A). В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 или H241 (находятся в мономере B). В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V133, V181, E185, Q187,

G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (находятся в мономере A); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 или H241 (находятся в мономере B).

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V181, Q190, T192 и I228 (находятся в мономере A). В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из A141 или H241 (находятся в мономере B). В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) с одним или более (например, 2, 3, 4, 5 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V181, Q190, T192, и I228 (находятся в мономере A); A141 или H241 (находятся в мономере B).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два или три) CDR тяжелой цепи, один или более (например, два или три) CDR легкой цепи или оба моноклонального антитела 2419. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит область тяжелой цепи, вариабельную область легкой цепи или обе области моноклонального антитела 2419. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2419 представляет собой молекулу гуманизированного антитела.

В одном варианте осуществления эпитоп содержит один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или все) аминокислотных остатков APRIL человека, выбранных из V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (находятся в мономере A); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 или H241 (находятся в мономере B). В одном варианте осуществления эпитоп содержит один или более (например, 2, 3, 4, 5 или все) аминокислотных остатков APRIL человека, выбранных из V181, Q190, T192 и I228 (находятся в мономере A); A141 или H241 (находятся в мономере B).

В одном варианте осуществления структурное представление этого эпитопа приведено на фиг. 38B в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления эпитоп содержит один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 , 21, 22, 23, 24, 25 или все) аминокислотных остатков, показанных в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела контактирует (например, связывается или по существу связывается) со всеми аминокислотными остатками, показанными в любой из таблиц 3-4 или 7, или в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления эпитоп содержит или состоит из всех аминокислотных остатков, показанных в любой из таблиц 3-4 или 7 или в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела обладает одним или более из следующих свойств, описанных в настоящем документе, например, одним или более

(например, двумя, тремя или всеми) из: (i) связывается или по существу связывается с человеческим APRIL; (ii) связывается или по существу связывается с мышиным APRIL; (iii) ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих); или (iv) ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с мышиным APRIL. В другом варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с низкой аффинностью с мышиным APRIL.

Молекулы антитела

В настоящем документе раскрыты молекулы антител, которые связываются с APRIL, например, молекулой APRIL, описанной в настоящем документе.

В рамках настоящего изобретения, термин «молекула антитела» относится к белку, например, иммуноглобулиновой цепи или ее фрагменту, содержащему по меньшей мере одну последовательность вариабельной области иммуноглобулина. Термин «молекула антитела» включает, например, полноразмерные зрелые антитела и антигенсвязывающие фрагменты антитела. Например, молекула антитела может включать последовательность вариабельной области тяжелой (H) цепи (сокращенно VH) и последовательность вариабельной области легкой (L) цепи (сокращенно VL). В другом примере молекула антитела включает две последовательности вариабельных областей тяжелой (H) цепи и две последовательности вариабельных областей легкой (L) цепи, тем самым образуя два сайта связывания антигена, такие как Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fc, Fd, Fd', Fv, одноцепочечные антитела (например, scFv), антитела с одним вариабельным доменом, диатела (Dab) (двухвалентные и биспецифические) и химерные (например, гуманизированные) антитела, которые могут быть получены модификацией целых антител или синтезированные de novo с использованием технологий рекомбинантной ДНК. Такие функциональные фрагменты антител сохраняют способность селективно связываться с соответствующим антигеном или рецептором. Антитела и фрагменты антител могут происходить из любого класса антител, включая, помимо прочего, IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, и из любого подкласса (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) антител. Молекулы антител могут быть моноклональными или поликлональными. Молекула антитела также может представлять собой человеческое, гуманизированное антитело, CDR-привитое антитело или полученное in vitro антитело. Молекула антитела может иметь константную область тяжелой цепи, выбранную, например, из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Молекула антитела также может иметь легкую цепь, выбранную, например, из каппа- или лямбда-цепи. Термин «иммуноглобулин» (Ig) используется здесь взаимозаменяемо с термином «антитело».

Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент $F(ab')_2$, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv)

фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент диатела (dAb), который состоит из домена VH; (vi) верблюжий или превращенный в верблюжий вариабельный домен; (vii) одноцепочечный Fv (scFv), см., например, Bird et al. (1988) Science, 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883); (viii) однодоменное антитело. Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием любого подходящего метода, включая несколько традиционных методов, известных специалистам в данной области, и фрагменты можно подвергать скринингу на пригодность таким же образом, как и интактные антитела.

Термин «антитело» включает интактные молекулы, а также их функциональные фрагменты. Константные области антител могут быть изменены, например, мутированы, для модификации свойств антитела (например, для повышения или снижения одного или более из: связывания Fc-рецептора, гликозилирования антитела, количества остатков цистеина, эффекторной клеточной функции или функции комплемента).

Молекула антитела может представлять собой одноцепочечное антитело. Можно сконструировать одноцепочечное антитело (scFv) (см., например, Colcher D. et al. (1999) Ann. NY Acad. Sci., 880:263-80 и Reiter Y. (1996) Clin. Cancer Res., 2: 245-52). Одноцепочечное антитело может быть димеризовано или мультимеризовано для получения поливалентных антител, обладающих специфичностью в отношении различных эпитопов одного и того же белка-мишени.

Молекулы антител, раскрытые в настоящем документе, также могут представлять собой однодоменные антитела. Однодоменные антитела могут включать антитела, определяющие комплементарность участки которых являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, не ограничиваясь этим, антитела с тяжелой цепью, природные антитела, лишенные легких цепей, однодоменные антитела, полученные из обычных 4-цепочечных антител, сконструированные антитела и однодоменные каркасы, отличные от полученных из антител. Однодоменные антитела могут представлять собой любые антитела, известные на предшествующем уровне техники, или любые однодоменные антителаЮ полученные в будущем. Однодоменные антитела могут быть получены из любых видов, включая, не ограничиваясь этим, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и крупного рогатого скота. Согласно некоторым аспектам однодоменное антитело представляет собой встречающееся в природе однодоменное антитело, известное как антитело с тяжелой цепью, лишенное легких цепей. Такие однодоменные антитела описаны, например, в WO 94/04678. Для ясности данная вариабельная область, полученная из природного антитела с тяжелой цепью, лишенного легкой цепи, известна здесь как VHH или нанотело, чтобы отличить его от обычного VH четырехцепочечных иммуноглобулинов. Такая молекула VHH может быть получена из антител, продуцированных у видов семейства *Camelidae*, например, у верблюда, ламы, одногорбого верблюда, альпаки и гуанако. Другие виды, помимо *Camelidae*, могут продуцировать природные антитела с тяжелой цепью, лишенные легкой цепи, такие VHH, также рассматриваются.

Области VH и VL можно подразделить на области гипервариабельности, называемые «определяющими комплементарность участками» (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми «каркасными областями» (FR или FW). Термины «определяющий комплементарность участок» и «CDR», используемые в данном документе, относятся к последовательностям аминокислот в вариабельных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и аффинность связывания. Используемые здесь термины «каркасный участок», «FW» и «FR» используются взаимозаменяемо.

Протяженность каркасной области и CDR были точно определены рядом методов (см. Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication NO. 91-3242; Chothia C. et al. (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917; и определение AbM, используемое программой моделирования антител Oxford Molecular AbM. См. в общем, например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В варианте осуществления используются следующие определения: AbM определение CDR1 вариабельной области тяжелой цепи и определения по Kabat для других CDR. В одном варианте осуществления определения Kabat используются для всех CDR. Кроме того, варианты осуществления, описанные в отношении определения CDR по Kabat или AbM, также могут быть реализованы с использованием гипервариабельных петель Chothia. Каждая VH и VL обычно включает три CDR и четыре FR, расположенные от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

В рамках настоящего изобретения, термин «последовательность вариабельной области иммуноглобулина» относится к аминокислотной последовательности, которая может образовывать структуру вариабельной области иммуноглобулина. Например, последовательность может включать всю или часть аминокислотной последовательности встречающейся в природе вариабельной области. Например, последовательность может включать или не включать одну, две или более N- или C-концевых аминокислот или может включать другие изменения, совместимые с формированием структуры белка.

Термин «антигенсвязывающая область» относится к участку молекулы антитела, который содержит детерминанты, образующие границу раздела, которая связывается с антигеном, например, APRIL или его эпитопом. Что касается белков (или миметиков белковых), то антигенсвязывающая область обычно включает одну или более петель (по меньшей мере, например, из четырех аминокислот или аминокислотных миметиков), которые образуют границу раздела, которая связывается с антигеном, например, APRIL. Как правило, антигенсвязывающая область молекулы антитела включает по меньшей мере один или две CDR и/или гипервариабельные петли, или более типично по меньшей мере три, четыре, пять или шесть CDR и/или гипервариабельные петли.

Термины «конкурировать» или «перекрестно конкурировать» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения способности молекулы антител

препятствовать связыванию молекулы анти-APRIL антитела, например, молекулы анти-APRIL антитела, описанной в настоящем документе, с мишенью, например, APRIL. Вмешательство в связывание может быть прямым или опосредованным (например, посредством аллостерической модуляции молекулы антитела или мишени). Степень, в которой молекула антитела способна мешать связыванию другой молекулы антитела с мишенью, и, следовательно, можно ли говорить о том, что она конкурирует, можно определить с использованием конкурентного анализа связывания, например, анализа FACS, ELISA или анализ BIACORE. В одном варианте осуществления конкурентный анализ связывания представляет собой количественный конкурентный анализ. В одном варианте осуществления первая молекула анти-APRIL антитела конкурирует за связывание с мишенью со второй молекулой анти-APRIL антитела, когда связывание первой молекулы антитела с мишенью снижается на 10% или более, например, 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 55% или более, 60% или более, 65% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более, 98% или более, 99% или более в анализе конкурентного связывания (например, в анализе конкурентного связывания, описанном в настоящем документе).

Термины «моноклональное антитело» или «композиция моноклонального антитела», используемые в настоящем документе, относятся к препарату молекул антител с одномолекулярной композицией. Композиция моноклонального антитела демонстрирует единственную специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Моноклональное антитело может быть получено гибридомной технологией или способами, не использующими гибридомную технологию (например, рекомбинантными методами).

«Эффективный человеческий» белок представляет собой белок, который не вызывает ответную выработку нейтрализующих антител, например, ответ человеческих антител против мышиных (HAMA). HAMA может быть проблематичным в ряде обстоятельств, например, если молекула антитела вводится повторно, например, при лечении хронического или рецидивирующего болезненного состояния. Ответ HAMA может сделать повторное введение антител потенциально неэффективным в результате повышенного клиренса антител из сыворотки (см., например, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)) и также за счет потенциальных аллергических реакций. реакции (см., например, LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)).

Молекула антитела может представлять собой поликлональное или моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело может быть получено рекомбинантным путем, например, с использованием любого подходящего метода фагового дисплея или комбинаторным методом.

В данной области техники известны фаговый дисплей и различные комбинаторные методы получения антител (как описано, например, Ladner et al., патент США № 5223409; Kang et al., публикация международной заявки WO 92/18619; Dower et al., публикация международной заявки WO 91/17271; Winter et al. публикация международной заявки WO 92/20791; Markland et al. публикация международной заявки WO 92/15679; Breitling et al.

публикация международной заявки WO 93/01288; McCafferty et al. публикация международной заявки WO 92/01047, Garrard et al., публикация международной заявки WO 92/09690, Ladner et al., публикация международной заявки WO 90/02809, Fuchs et al. (1991) Bio/Technology, 9:1370-1372, Hay et al. (1992) Hum. Antibod. Hybridomas, 3:81-85, Huse et al. (1989) Science, 246:1275-1281, Griffths et al. (1993) EMBO J., 12:725-734, Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol., 226:889-896, Clackson et al. (1991) Nature, 352:624-628, Gram et al. (1992) PNAS, 89:3576-3580, Garrad et al. (1991) Bio/Technology, 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc. Acid Res., 19:4133-4137; и Barbas et al. (1991) PNAS, 88:7978-7982, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой полностью человеческое антитело (например, антитело, полученное из организам мыши, которая была генетически сконструирована для получения антитела из последовательности человеческого иммуноглобулина) или «нечеловеческое» антитело, например, грызуна (мыши или крысы), козы, примата (например, обезьяны), верблюжье антитело. В одном варианте осуществления «нечеловеческое» антитело представляет собой антитело грызуна (мышиное или крысиное антитело). Способы получения антител грызунов известны в данной области.

Моноклональные антитела человека могут быть получены с использованием трансгенных мышей, несущих гены человеческого иммуноглобулина, а не мышиной системы. Спленоциты от этих трансгенных мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, используют для получения гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека со специфическим сродством к эпитопам белка человека (см., например Wood et al., международную заявку WO 91/00906, Kucherlapati et al., PCT публикацию WO 91/10741, Lonberg et al., международная заявка WO 92/03918, Kay et al., международная заявка 92/03917, Lonberg N. et al., 1994, Nature, 368:856-859, Green L.L. et al., 1994, Nature Genet., 7:13-21; Morrison S.L. et al., 1994 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855; Bruggeman et al., 1993, Year Immunol., 7:33-40; Tuaillon et al., 1993 PNAS, 90: 3720-3724; Bruggeman et al., 1991, Eur. J. Immunol., 21:1323-1326).

Антитело может представлять собой антитело, в котором вариабельная область или ее участок, например, CDR, генерируются в «нечеловеческом» организме, например, в организме крысы или мыши. Химерные, CDR-привитые и гуманизированные антитела входят в объем настоящего изобретения. Антитела, полученные в «нечеловеческом» организме, например, в организме крысы или мыши, и затем модифицированные, например, в вариабельном каркасе или константной области, для снижения антигенности у человека, входят в объем изобретения.

Химерные антитела могут быть получены любым подходящим методом рекомбинантной ДНК. Некоторые из них известны в данной области (см. Robinson et al., публикация международной заявки WO1987/002671; Akira et al., публикация европейской патентной заявки № 184187; Taniguchi M., публикация европейской патентной заявки № 171496; Morrison et al., публикация европейской патентной заявки № 173494; Neuberger et

al., публикация международной заявки WO 86/01533; Cabilly et al., патент США № 4816567; Cabilly et al., публикация европейской патентной заявки № 125023; Better et al. (1988 Science, 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS, 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol., 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS, 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc.Res., 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature, 314:446-449; и Shaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst., 80:1553-1559).

Гуманизированное антитело или CDR-привитое антитело будет иметь по меньшей мере один или два, но обычно все три реципиентных CDR (тяжелых и/или легких цепей иммуноглобулина), замененных CDR донора. В антителе может быть проведена замена по меньшей мере части «нечеловеческого» CDR или только некоторые из CDR могут быть заменены «нечеловеческими» CDR. Требуется только заменить количество CDR, необходимое для связывания гуманизированного антитела с липополисахаридом. В одном варианте осуществления донором будет антитело грызуна, например, антитело крысы или мыши, и реципиентом будет человеческий каркас или консенсусный каркас человека. Как правило, иммуноглобулин, обеспечивающий CDR, называется «донором», и иммуноглобулин, обеспечивающий каркас, называется «акцептором». В некоторых вариантах осуществления донорный иммуноглобулин является «нечеловеческим» (например, грызуна). Акцепторный каркас обычно представляет собой встречающийся в природе (например, человеческий) каркас или консенсусный каркас, или последовательность примерно на 85% или выше, например, на 90%, 95%, 99% или выше идентична им.

В рамках настоящего изобретения, термин «консенсусная последовательность» относится к последовательности, образованной из наиболее часто встречающихся аминокислот (или нуклеотидов) в семействе родственных последовательностей (см., например, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). В семействе белков каждое положение консенсусной последовательности занято аминокислотой, наиболее часто встречающейся в этом положении в семействе. Если две аминокислоты встречаются одинаково часто, любая из них может быть включена в консенсусную последовательность. «Консенсусный каркасный участок» относится к каркасному участку в консенсусной последовательности иммуноглобулина.

Антитело может быть гуманизировано любым подходящим способом и несколькими такими способами, известными в данной области (см., например, Morrison S.L., 1985, Science, 229:1202-1207, Oi et al., 1986, BioTechniques, 4:214 и Queen et al., патент США № 5585089, патент США № 5693761 и патент США № 5693762, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки).

Гуманизированные антитела или CDR-привитые антитела могут быть получены путем прививки CDR или замены CDR, при этом могут быть заменены один, два или все CDR иммуноглобулиновой цепи. См., например, патент США № 5225539; Jones et al., 1986, Nature, 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988, Science, 239:1534; Beidler et al., 1988,J. Immunol., 141:4053-4060; Winter, US 5225539, содержание которых в полном объеме включено в

настоящий документ посредством ссылки. Winter описывает метод CDR-прививки, который можно использовать для получения гуманизированных антител (заявка на патент Великобритании GB 2188638A, зарегистрированная 26 марта 1987 г.; Winter, US 5225539), содержание которой специально включено здесь посредством ссылки.

Также обеспечиваются гуманизированные антитела, в которых заменены, делецированы или добавлены определенные аминокислоты. Критерии выбора аминокислот из донора описаны, например, в патенте США № 5585089, например, в колонках 12-16 патента США № 5585089, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Другие способы гуманизации антител описаны Padlan et al., EP 519596 A1, опубликованную 23 декабря 1992 г.

В одном варианте осуществления молекула антитела имеет константный участок тяжелой цепи, выбранный, например, из константных участков тяжелой цепи IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранные, например, из константных участков тяжелой цепи (например, человека) IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В еще одном варианте осуществления молекула антитела имеет константную область легкой цепи, выбранную, например, из (например, человеческого) константного участка легкой каппа- или лямбда-цепи. Константный участок может быть изменен, например, мутирован, для модификации свойств молекулы антитела (например, для повышения или снижения одного или более из следующих свойств: связывание с Fc-рецептором, гликозилирование антитела, количество остатков цистеина, эффекторная клеточная функция и/или или функция комплемента). В одном варианте осуществления молекула антитела выполняет эффекторную функцию и может фиксировать комплемент. В другом варианте молекула антитела не рекрутирует эффекторные клетки и не фиксирует комплемент. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела имеет сниженную способность связываться с Fc-рецептором или не имеет ее вовсе. Например, это может быть изотип или подтип, фрагмент или другой мутант, который не поддерживает связывание с Fc-рецептором, например, он имеет мутагенизированную или делецированную область связывания с Fc-рецептором.

В одном варианте осуществления изменяется константный участок молекулы антитела. Способы изменения константного участка антител известны в данной области. Молекулы антител с измененной функцией, т.е. с измененной аффинностью к эффекторному лиганду, такому как FcR на клетке, или к компоненту C1 комплемента можно получить заменой по меньшей мере одного аминокислотного остатка в константном участке антитела другим остатком (см., например, EP 388151 A1, патент США № 5624821 и патент США № 5648260, содержание которых включено здесь посредством ссылки). Также рассматриваются аминокислотные мутации, которые стабилизируют структуру антитела, такие как S228P (согласно системе нумерации EC, S241P согласно системе нумерации Kabat) в IgG4 человека. Подобный тип изменений может быть описан, если применить его к мышиному иммуноглобулину или другому виду иммуноглобулина, который уменьшит или устранит эти функции.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-область, содержащий один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 , 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более) мутаций или комбинаций мутаций, описанных в таблице 6.

Таблица 6

Примеры мутаций Fc

Название	**Мутация (согласно системе нумерации EU)**
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A
FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N
FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E

FcMut029	K246N_P247A
FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V

FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N
FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T

FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T

FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N
FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I

FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I
FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D

FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut001. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut002. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut003. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut004. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut005. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut006. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut007. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut008. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut009. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut010. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut011. В одном варианте осуществления Fc-область содержит

FcMut012. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut013. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut014. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut015. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut016. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut017. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut018. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut019. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut020. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut021. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut022. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut023. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut024. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut026. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut027. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut028. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut029. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut030. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut031. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut032. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut033. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut034. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut035. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut036. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut037. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut038. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut039. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut040. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut041. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut042. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut043. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut044. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut045. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut046. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut047. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut048. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut049. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut050. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut051. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut052. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut053. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut067. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut068. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut069. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut070. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut071. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut072. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut073. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut074. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut075. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut076. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut077. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut078. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut079. В одном

варианте осуществления Fc-область содержит FcMut080. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut081. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut082. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut083. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut084. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut085. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut086. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut087. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut088. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut089. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut090. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut091. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut093. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut094. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut095. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut096. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut097. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut098. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut099. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut100. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut101. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut102. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut103. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut104. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut105. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut106. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut107. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut108. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut109. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut110. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut111. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut112. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut113. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut114. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut115. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut116. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut117. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut118. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut119. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut120. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut121. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut122. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut123. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut124. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut125. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut126. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut127. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut128. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut129. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut130. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut131. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut132. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut133. В одном варианте осуществления

Fc-область содержит FcMut134. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut135. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut136. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut137. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut138. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut139. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut140. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut141. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut142. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut143. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut144. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut145. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut146. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut147. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut148. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut149. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut150. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut151. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut152. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut153. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut154. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut155. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut156. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut157. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut158. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut159. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut160. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut161. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut162. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut163. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut164. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut165. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut166. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut167. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut168. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut169. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut170. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut171. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut172. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut173. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut174. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut175. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut176. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut177. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut178. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut179. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut180. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut181. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut182. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut183. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut184. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut185. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut186. В одном варианте осуществления Fc-область содержит

FcMut187. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut188. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut189. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut190. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut191. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut192. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut193. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut194. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut195. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut196. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut197. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut198. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut199. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut200. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut201. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut202. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut203. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut204. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut205. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut206. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut207. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut208. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut209. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut210. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut211. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut212. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut213. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut214. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut215. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut216. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut217. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut218. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut219. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut220. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut221. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut222. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut223. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut224. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut225. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut226. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut227. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut228. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut229. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut230. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut231. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut232. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut233. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut234. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut242. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut243. В одном варианте осуществления Fc-область содержит FcMut244.

Другие иллюстративные мутации Fc описаны, например, в публикации международной заявки WO 2018/052556, публикации заявки на патент США № US

2018/0037634 и Booth et al., MAbs. 2018; 10(7):1098-1110, содержание которых в полном объеме включено здесь посредством ссылки.

В одном варианте осуществления Fc-область изменена для увеличения периода полураспада. Например, Fc-область может содержать одно или более из: FcMut183 (T256D-Q311V-A378V), FcMut197 (H285N-T307Q-N315D), FcMut213 (H285D-T307Q-A378V), FcMut215 (T307Q-Q311V-A378V) или FcMut228 (T256D-N286D-T307R-Q311V-A378V) (все согласно системе нумерации ЕС).

В одном варианте осуществления Fc-область изменена для усиления ADCC. Например, Fc-область может содержать одно или более из: A330L-I332E-S239D, F243L-R292P-Y300L-V305I-P396L или S298A-E333A-K334A. В одном варианте осуществления афукозилирование может быть достигнуто путем экспрессии в клеточной линии, такой как CHO, в которой подвергнут нокауту ген фукозилтрансферазы (FucT8).

В одном варианте осуществления Fc-область изменена для усиления CDC. Например, Fc-область содержит S267E-H268F-S324T.

В одном варианте осуществления Fc-область изменена для усиления антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP). Например, Fc-область содержит S239D-I332E-A330L.

В одном варианте осуществления единственными аминокислотами в молекуле антитела являются канонические аминокислоты. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит встречающиеся в природе аминокислоты; их аналоги, производные и конгенеры; аналоги аминокислот с вариантными боковыми цепями; и/или все стереоизомеры любого из вышеуказанных. Молекула антитела может содержать D- или L-оптические изомеры аминокислот и пептидомиметиков.

Полипептид молекулы антитела, описанный в настоящем документе, может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и может прерываться неаминокислотами. Молекула антитела также может быть модифицирована; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидирования, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций, таких как конъюгация с метящим компонентом. Полипептид может быть выделен из природных источников, может быть получен рекомбинантными методами из эукариотического или прокариотического хозяина или может быть продуктом синтетических процедур.

Молекула антитела, описанная в настоящем документе, может использоваться самостоятельно в неконъюгированной форме или может быть связана с веществом, например, токсином или фрагментом (например, терапевтическим лекарственным средством, испускающим излучение соединением, молекулами растительного, грибкового или бактериального происхождения; или биологическим белком (например, белковым токсином) или частицей (например, рекомбинантная вирусная частица, например, через белок оболочки вируса). Например, анти-APRIL антитело может быть связано с радиоактивным изотопом, таким как α-, β-, или γ-излучатель, или β-и γ-излучатель.

Молекула антитела может быть дериватизирована или связана с другой функциональной молекулой (например, с другим пептидом или белком). В рамках настоящего изобретения, термин «дериватизированная» молекула антитела представляет собой молекулу, которая была модифицирована. Способы дериватизации включают, не ограничиваясь этим, добавление флуоресцентного соединения, радионуклеотида, токсина, фермента или аффинного лиганда, такого как биотин. Следовательно, предполагается, что молекулы антител включают дериватизированные и иным образом модифицированные формы антител, описанных здесь, включая молекулы иммуноадгезии. Например, молекула антитела может быть функционально связана (путем химического связывания, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одним или более другими молекулярными группами, такими как другое антитело (например, биспецифическое антитело или диатело), детектируемый агент, токсин, фармацевтический агент и/или белок или пептид, которые могут опосредовать ассоциацию антитела или части антитела с другой молекулой (такой как ядро стрептавидина или полигистидиновая метка).

Некоторые типы дериватизированных молекул антител получают перекрестным связыванием двух или более антител (одного или разных типов, например, для получения биспецифических антител). Подходящие сшивающие агенты включают те, которые являются гетеробифункциональными, имеющими две различные реакционноспособные группы, разделенные подходящим спейсером (например, сложный эфир м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимида) или гомобифункциональными (например, дисукцинимидилсуберат). Такие линкеры доступны от Pierce Chemical Company, Rockford, IL.

Пригодные поддающиеся детектированию агенты, с помощью которых молекула антитела против денге может быть дериватизирована (или помечена), включают флуоресцентные соединения, различные ферменты, простетические группы, люминесцентные вещества, биолюминесцентные вещества, флуоресцентно-излучающие атомы металлов, например, европий (Eu) и другие антаноиды, и радиоактивные материалы (описанные ниже). Примеры детектируемых флуоресцентных агентов включают флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, 5-диметиламин-1-нафталинсульфонилхлорид, фикоэритрин и т.п. Антитело также может быть дериватизировано поддающимися детектированию ферментами, такими как щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена, β-галактозидаза, ацетилхолинэстераза, глюкозооксидаза и т.п. Когда антитело дериватизируется поддающимся детектированию ферментом, то его детектируют путем добавления дополнительных реагентов, которые фермент использует для получения поддающегося детектированию продукта реакции. Например, когда присутствует детектируемый агент пероксидаза хрена, то добавление перекиси водорода и диаминобензидина приводит к окрашенному продукту реакции, который можно детектировать. Молекула антитела также может быть дериватизирована простетической группой (например, стрептавидин/биотин и авидин/биотин). Например, антитело может быть дериватизировано биотином и детектировано непрямым измерением связывания

авидина или стрептавидина. Примеры подходящих флуоресцентных веществ включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, флуоресцеин-дихлортриазиниламин, дансилхлорид или фикоэритрин; пример люминесцентного вещества включает люминол; и примеры биолюминесцентных веществ включают люциферазу, люциферин и аэкворин.

Молекулы меченых антител можно использовать, например, в диагностических и/или экспериментальных целях в ряде контекстов, включая: (i) выделение заранее определенного антигена стандартными методами, такими как аффинная хроматография или иммунопреципитация; (ii) детектирование заранее определенного антигена (например, в клеточном лизате или клеточном супернатанте) для оценки распространенности и характера экспрессии белка; (iii) для мониторинга уровней белка в тканях в рамках процедуры клинического тестирования, например, для определения эффективности данного режима лечения.

Молекула антитела может быть конъюгирована с другой молекулярной группой, обычно с меткой или терапевтическим (например, противомикробным (например, антибактериальным или бактерицидным), иммуномодулирующим, иммуностимулирующим, цитотоксическим или цитостатическим) агентом или молекулой. Радиоактивные изотопы могут использоваться в диагностических или терапевтических целях. Радиоактивные изотопы, которые могут быть связаны с молекулами антител, включают, не ограничиваясь этим, α-, β-, или γ-излучатели, или β- и γ-излучатели. Такие радиоактивные изотопы включают, помимо прочего, йод (^{131}I или ^{125}I), иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодим, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), родий (^{188}Rh), сера (^{35}S), углерод (^{14}C), тритий (^{3}H), хром (^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co или ^{58}Co), железо (^{59}Fe), селен (^{75}Se) или галлий (^{67}Ga). Радиоизотопы, используемые в качестве терапевтических агентов, включают иттрий (^{90}Y), лютеций (^{177}Lu), актиний (^{225}Ac), празеодим, астат (^{211}At), рений (^{186}Re), висмут (^{212}Bi или ^{213}Bi) и родий (^{188}Rh). Радиоизотопы, полезные в качестве меток, например, для использования в диагностике, включают йод (^{131}I или ^{125}I), индий (^{111}In), технеций (^{99}mTc), фосфор (^{32}P), углерод (^{14}C) и тритий (^{3}H), или один или более терапевтических изотопов, перечисленных выше.

В настоящем изобретении обеспечиваются молекулы антител, меченные радиоактивным изотопом, и способы их мечения. В одном варианте осуществления раскрыт способ мечения молекулы антитела. Способ включает приведение молекулы антитела в контакт с хелатирующим агентом с получением таким образом конъюгированного антитела. Конъюгированное антитело метят радиоактивным изотопом, например, ^{111}индием, ^{90}иттрием и ^{177}лютецием, чтобы таким образом получить меченую молекулу антитела.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу получения молекулы антитела, раскрытого в настоящем документе. Способ включает: обеспечение антигена, например, APRIL или его фрагмента; получение молекулы антитела, которая

специфически связывается с антигеном; оценку эффективности молекулы антитела в модулировании активности антигена и/или организма, экспрессирующего антиген, например, APRIL. Способ может дополнительно включать введение молекулы антитела, включая ее производное (например, молекулу гуманизированного антитела), субъекту, например человеку.

Настоящее изобретение относится к выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей указанную выше молекулу антитела, ее векторам и клеткам-хозяевам. Молекула нуклеиновой кислоты включает, не ограничиваясь этим, РНК, геномную ДНК и кДНК.

Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител приведены в таблицах 1 и 2 соответственно. Аминокислотные последовательности дополнительных иллюстративных молекул гуманизированного антитела описаны в таблице 5.

Таблица 1

Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH) и вариабельной области легкой цепи (VL) иллюстративных анти-APRIL антител представлены следующим образом. CDR, определенные в соответствии с системой нумерации Kabat, подчеркнуты и выделены жирным шрифтом, и CDR, определенные в соответствии с системой нумерации Chothia, выделены курсивом

Антитело	Цепь	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO	CDR по Chothia		SEQ ID NO	CDR по Kabat		SEQ ID NO
2218	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLS LTCSVT*GYSIT**SGYYWN***WI RQFPGNKLEWMG***YI*SYDG *YNNYNPSLKN***RISITRDTSK NQFFLKLNSVTTEDTATYY CAN***YYDYEDWYFGV***WGTG TTVTVSS	9	HCDR1	GYSITSGY	1	HCDR1	SGYYWN	7
				HCDR2	SYDGY	2	HCDR2	YISYDGYNNYN PSLKN	8
				HCDR3	YYDYEDW YFGV	3	HCDR3	YYDYEDWYFG V	3
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRA TISC***RASESVSIIGTNSIH***W YQQKPGQPPKLLIY***HASNL ET***GVPARFSGSGSRTDFTL TIDPVEEDDVAIYYC***LQSR KIPYT***FGGGTKLEIK	10	LCDR1	RASESVSII GTNSIH	4	LCDR1	RASESVSIIGTN SIH	4
				LCDR2	HASNLET	5	LCDR2	HASNLET	5
				LCDR3	LQSRKIPYT	6	LCDR3	LQSRKIPYT	6
2419	VH	QVQLQQSGAELVKPGASV RLSCEAS*GYTFT**DYTIH***WV KQRSGQGLEWIG***WI*YPLRG *SINYNEKFKD***KATLTADKS	19	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY NEKFKD	18
				HCDR3	HGAYYSNA	13	HCDR3	HGAYYSNAFD	13

		SSTVYLELGRLTSKDSAVY FCAR***HGAYYSNAFDY***WGQ GTTLTVSS			FDY			Y	
	VL	NIVMTQSPASLAVSLGQRA TISC***RASESVDNDGIRFMH*** WYQQKPGQPPKLLIY***RASN LES***GIPARFSGSGSRTDFTL TINPVETDDVATYYC***QQSN KDPYT***FGGGTKLELK	20	LCDR1	RASESVDN DGIRFMH	14	LCDR1	RASESVDNDGI RFMH	14
				LCDR2	RASNLES	15	LCDR2	RASNLES	15
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1305	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFT****DY*****TIH**WV RQATGQGLEWMG**WI*****YPLR GS*****INYAQKFQG**RVTMTAN KSISTVYMELSSLRSEDTAV YFCAR***HGAYYSNAFDY***WG QGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSC***RASESVDNDGIRFLH***W YQQKPGQAPRLLIY***RASNR ET***GIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYC***QQSNKD PYT***FGGGTKVEIK	284	LCDR1	RASESVDN DGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1306	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17

		KVSCKAS*GYTFT**DY**TIH*WV RQATGQGLEWMG***WIYPLR GSINYAQKFQG***RVTMTAN KSISTVYMELSSLRSEDTAV YFCAR***HGAYYSNAFDY***WG QGTLVTVSS		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSC***RASESVDNDGIRFLH***W YQQKPGQAPRLLIY***RASTR AT***GIPARFSGSGSRTEFTLTI SSLQSEDFAVYYC***QQSNKD PYT***FGGGTKVEIK	286	LCDR1	RASESVDN DGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1310	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFT**DY**TIH*WV RQATGQGLEWMG***WIYPLR GSINYAQKFQG***RVTMTAN KSISTVYMELSSLRSEDTAV YFCAR***HGAYYSNAFDY***WG QGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERA TINC***KSSQSVDNDGIRFLH*** WYQQKPGQPPKLLIY***RAST RES***GVPDRFSGSGSGTDFT	316	LCDR1	KSSQSVDN DGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGI RFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPY	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

		LTISSLQAEDVAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK			T				
2419-0806	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERAT	284	LCDR1	RASESVDN	280	LCDR1	RASESVDNDGI	280

		LSC***RASESVDNDGIRFLH***W YQQKPGQAPRLLIY***RASNR ET***GIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYC***QQSNKD PYT***FGGGTKVEIK			DGIRFLH			RFLH	
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKAS*GYTFT****DY*****TIH**WV RQAPGQGLEWMG**WI*YPLR GS*INYAEKFKG**RVTLTAD KSTSTVYMELSSLRSEDTA VYFCAR***HGAYYSNAFDY***W GQGTLVTVSS	291	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AEKFKG	290
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSC***RASESVDNDGIRFLH***W YQQKPGQAPRLLIY***RASTR AT***GIPARFSGSGSRTEFTLTI SSLQSEDFAVYYC***QQSNKD PYT***FGGGTKVEIK	286	LCDR1	RASESVDN DGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0605	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFT****DY*****TIH**WV RQAPGQGLEWMG**WI*YPLR GS*INYAQKFQG**RVTLTAD KSTSTVYMELSSLRSEDTA	317	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13

		VYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0805	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0105	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT****DYTIH***WV	292	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY	282

		RQAPGQGLEWMG**WI*YPLR GS*INYAQKFQG**RVTMTAD KSISTVYMELSRLRSDDTA VYYCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS						AQKFQG	
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1204	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DY**TIH*WVRQATGQGLEWMG**WI*YPLR GS*INYAQKFQG**RVTMTANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTLET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKD***	295	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTLET	293	LCDR2	RASTLET	293
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

		PYTFGGGTKVEIK							
2419-1205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFT****DY*****TIH**WV RQATGQGLEWMG**WI*YPLR GS*INYAQKFQG**RVTMTAN KSSSTVYMELSSLRSEDTA VYFCAR***HGAYYSNAFDY***W GQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSC***RASESVDNDGIRFLH***W YQQKPGQAPRLLIY***RASNR ET***GIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYC***QQSNKD PYT***FGGGTKVEIK	284	LCDR1	RASESVDN DGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1210	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFT****DY*****TIH**WV RQATGQGLEWMG**WI*YPLR GS*INYAQKFQG**RVTMTAN KSSSTVYMELSSLRSEDTA VYFCAR***HGAYYSNAFDY***W GQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERA TINC***KSSQSVDNDGIRFLH***	316	LCDR1	KSSQSVDN DGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGI RFLH	314

		WYQQKPGQPPKLLIY***RAST RES***GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC***QQS NKDPYT***FGGGTKVEIK		LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFT**DY**TIH*WV RQATGQGLEWMG***WIYPLR GSINYAQKFQG***RVTMTAD KSISTVYMELSSLRSEDTAV YFCAR***HGAYYSNAFDY***WG QGTLVTVSS	296	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSC***RASESVDNDGIRFLH***W YQQKPGQAPRLLIY***RASTR AT***GIPARFSGSGSRTEFTLTI SSLQSEDFAVYYC***QQSNKD PYT***FGGGTKVEIK	286	LCDR1	RASESVDN DGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGI RFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPY T	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0206	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKAS*GYTFT**DY**TIH*WV RQAPGQGLEWMG***WIYPLR GSINYAQKFQG***RVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAV YFCAR***HGAYYSNAFDY***WG	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINY AQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNA FDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFD Y	13

		QGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2621	VH	EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTS*GYTFT****SYGIN***WVKQRPGQGLEWIG***YI*YIGNGY****AEYNERFKG***KATLTSDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCAL***YYPWFTY***WGQGTLVTVSA	29	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYGIN	27
				HCDR2	YIGNGY	22	HCDR2	YIYIGNGYAEYNERFKG	28
				HCDR3	YYPWFTY	23	HCDR3	YYPWFTY	23
	VL	DIQMTQSPASLSASVGDSVTITC***RASENIYSYLA***WYQQKQGKSPQLLVY***NAKTLAE***GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGNYYC***QHHYDTPFT***FGGGTKLEIK	30	LCDR1	RASENIYSYLA	24	LCDR1	RASENIYSYLA	24
				LCDR2	NAKTLAE	25	LCDR2	NAKTLAE	25
				LCDR3	QHHYDTPFT	26	LCDR3	QHHYDTPFT	26
2922	VH	QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTS*GYTFT****SYDVF***WVKQRPGQGLEWIG***WI*YPRDS**	39	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYDVF	37
				HCDR2	YPRDSS	32	HCDR2	WIYPRDSSTKYNEKFKG	38

		S*TKYNEKFKG**KATLTVDTSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCAKEGYDYDKRGFDY***WGQGTTLTVSS		HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33	HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRAIISC***KASQSVSFAGTNLMH***WYQQRPGQQPKLLIY***RASNLEP***GVPTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEDDAATYYC***QQSREYPWT***FGGGTKLEIK	40	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34
				LCDR2	RASNLEP	35	LCDR2	RASNLEP	35
				LCDR3	QQSREYPWT	36	LCDR3	QQSREYPWT	36
3125	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKAS*GYTFT***DYEMH**WVKQTPVHGLEWIG**A*IDPETGGTAYNQRFKG***KAILTTDKSSITAYMELRSLTSEDSAVYYCTR***WNDGDY***WGQGTTLTVSS	49	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYEMH	47
				HCDR2	DPETGG	42	HCDR2	AIDPETGGTAYNQRFKG	48
				HCDR3	WNDGDY	43	HCDR3	WNDGDY	43
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISC***KSSQSLLYSNGKTYLN***WFQQRPGQSPKRLMY***QVSKLDP***GIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGLYYC***LQGTYYPYT***FGGGTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46

3327	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS*GYSFT***GYFMN**WVKQSHGKSLEWIG**RI*NPYNG D*TFYNQKFKG**KATLTVDKSSSTAHMELRSLTSEDSALYYCAS***EGDGYYWYFDV***WGAGTTVTVSS	59	HCDR1	GYSFTGY	51	HCDR1	GYFMN	57
				HCDR2	NPYNGD	52	HCDR2	RINPYNGDTFYNQKFKG	58
				HCDR3	EGDGYYWYFDV	53	HCDR3	EGDGYYWYFDV	53
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC***RASESVDNYGISFMN***WFQQKPGQPPKLLIY***AASNQGS***GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC***QQSKEVPRT***FGGGTKLEIK	60	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54
				LCDR2	AASNQGS	55	LCDR2	AASNQGS	55
				LCDR3	QQSKEVPRT	56	LCDR3	QQSKEVPRT	56
3525	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKAS*GYTFT**DH*EMH**WVRQTPVHGLEWIG**VI*DPDT GD*TTYNQKFKG**KATLTADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTR***WTGGDY***WGHGTTLTVSS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
				HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISC***KSSQSLLYSNGKTYLN***WFQQRPGQSPKRLMY***QVS***	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45

		KLDPGIPDRFSGSGSETDFT LKISRVEAEDLGLYYC***LQG TYYPYT***FGGGTKLEIK		LCDR3	LQGTYYPY T	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
3530	VH	QVQLQQSGAELVRPGASV KLSCKAS*GYTFT****DH*****EMH**W VRQTPVHGLEWIG**VI*DPDT GD*TTYNQKFKG**KATLTAD KSSSTAYMDLRSLTSEDSA VFYCTR***WTGGDY***WGHGTT LTVSS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
				HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTY NQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DAVMTQTPLSLSVTIGQPA SISC***KSSQSLLYSDGKTYLN*** WFQQRPGQSPKRLMY***QVS KLDP***GIPDRFSGSGSETDFT LKISRVEAEDLGVYYC***LQG TYYPYT***FGSGTKLEIK	70	LCDR1	KSSQSLLYS DGKTYLN	67	LCDR1	KSSQSLLYSDG KTYLN	67
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPY T	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
4035	VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSI TCTVS*GFSLT****IY*****DVH**WVRQ SPGKGLEWLG**VI*WSDGST* ***DYNAAFIS***RLSISKDNSKSQ VFFKMNSLQADDTAIYYC AR***NWVDQAWFAY***WGQGT LVTVSA	101	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYN AAFIS	100
				HCDR3	NWVDQAW FAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95

	VL	DIQMTQSPASLSASVGETITITC***RASKNIYSYLA***WYQQKQGKSPQLLVY***NAKTLPE***GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYC***QHHYGTPLT***FGAGTKLELK	102	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
4035-062	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS*GFSLT****IYDVH***WVRQPPGKGLEWIG***VI*WSDGST****DYNPSLKS***RVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR***NWVDQAWFAY***WGQGTLVTVSS	225	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNPSLKS	273
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RASKNIYSYLA***WYQQKPGKAPKLLVY***NAKTLPE***GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QHHYGTPLT***FGQGTKLEIK	229	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
3934	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAA*GYIFT****DYTIN***WVKQSPGQGLEWIG***WI*YPGSG****N*RKYNDKFKG**KATMTAD	111	HCDR1	GYIFTDY	103	HCDR1	DYTIN	109
				HCDR2	YPGSGN	104	HCDR2	WIYPGSGNRKYNDKFKG	110
				HCDR3	ESNYVGYY	105	HCDR3	ESNYVGYYAM	105

		KSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYFCAR***ESNYVGYYAMDY*** WGQGTSVTVSS			AMDY			DY	
	VL	DVLMTQTPLSLPVSLGDQA SISC***RSSQSVVNSNGNTYLE*** WYLQKPGQSPNLLIY***KVSN RFS***GVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYC***FQG SHVPWT***FGGGTKLEIK	112	LCDR1	RSSQSVVN SNGNTYLE	106	LCDR1	RSSQSVVNSNG NTYLE	106
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	FQGSHVPW T	108	LCDR3	FQGSHVPWT	108
3833	VH	QVQLQQSGAELVRPGTSV KMSCKAA*GYTFT****NYWIG***W VKQRPGHGLEWIG***DIYPGG IGGGYTKYNEKFKG***KATL TADTSSSTAYMQLGSLTSE DSAIYFCSR***SETGRAMDY***W GQGTSVTVSS	121	HCDR1	GYTFTNY	113	HCDR1	NYWIG	119
				HCDR2	YPGGIGGG Y	114	HCDR2	DIYPGGIGGGY TKYNEKFKG	120
				HCDR3	SETGRAMD Y	115	HCDR3	SETGRAMDY	115
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKV TITC***KASQDINKYIA***WYQH KPGKGPRLLIH***YTSTLKP***GI PSRFSGSGSGRDYSFSISDL EPEDIATYYC***LQYDNLNT***F GGGTKLEIK	122	LCDR1	KASQDINK YIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLKP	117	LCDR2	YTSTLKP	117
				LCDR3	LQYDNLNT	118	LCDR3	LQYDNLNT	118
3631	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVK	131	HCDR1	GYSFTDY	123	HCDR1	DYNIY	129

		VSCKAS*GYSFT***DYNIY**WVKQSHGKSLEWIG**YI*DPSNGG*PGYNQKFRG**KATLTVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR***RDNYGSGTMDY***WGQGTSVTVSS		HCDR2	DPSNGG	124	HCDR2	YIDPSNGGPGYNQKFRG	130
				HCDR3	RDNYGSGTMDY	125	HCDR3	RDNYGSGTMDY	125
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC***KASQNVGTDVS***WYQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFIGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC***EQYSIYPLT***FGAGTKLELK	132	LCDR1	KASQNVGTDVS	126	LCDR1	KASQNVGTDVS	126
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSIYPLT	128	LCDR3	EQYSIYPLT	128
3732	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS*GYSFTDD***NMY**WVKQSHGKSLEWIG**YI*DPLNG*GTGYNQKFKG**KATLTVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR***RDNYATGTMDY***WGQGTSVTVSS	140	HCDR1	GYSFTDD	133	HCDR1	DDNMY	138
				HCDR2	DPLNGG	134	HCDR2	YIDPLNGGTGYNQKFKG	139
				HCDR3	RDNYATGTMDY	135	HCDR3	RDNYATGTMDY	135
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC***KASKNVGTDVS***WYQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFTGSGSGTDFTLTIN	141	LCDR1	KASKNVGTDVS	136	LCDR1	KASKNVGTDVS	136
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSSYPL	137	LCDR3	EQYSSYPLT	137

		NVQSEDLADYFC***EQYSSYP LT***FGAGTKLELK			T				
4338	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVK ISCKAS*GYTFT****DYNMD***WVK QSHGKSLEWIG***NIYPINGYT GYNQRFKN***KATLTVDKSS STAYMELHSLTSEDSAVYY CAR***DSNYVGWYFDV***WGA GTTVTVSS	151	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYNMD	149
				HCDR2	YPINGY	142	HCDR2	NIYPINGYTGY NQRFKN	150
				HCDR3	DSNYVGW YFDV	143	HCDR3	DSNYVGWYFD V	143
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQA SISC***RSSQSLVHSNGNTYLH*** WYLQKPGQSPKLLIY***KVSN RFS***GVPDRFSGSGSGTDFT FKISRVEAEDLGVYFC***SQST HVPRT***FGGGTKLEIK	152	LCDR1	RSSQSLVH SNGNTYLH	144	LCDR1	RSSQSLVHSNG NTYLH	144
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	SQSTHVPR T	145	LCDR3	SQSTHVPRT	145
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRAT FSC***RASKSVSTSGYSYMH***W YQQKPGQPPKLLIY***FTSDL EP***GVPARFTGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYC***QHSR ELPYP***FGGGTKLEIK	153	LCDR1	RASKSVST SGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGY SYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPY P	148	LCDR3	QHSRELPYP	148
4540	VH	QVQLQQSGPELVKPGASV KISCKAS*GYTFA****DYYIN***WV	161	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYY	160

		KQRPGQGLEWIG***WIFPGSGSTYYNEKFKG***KATLTVDKSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCAR***GDSGRAMDY***WGQGTSVTVSS						NEKFKG	
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC***KASQDINKYIA***WYQHKPGKGPRLLIH***YTSTLQS***GIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDNATYYC***LQYDNLLT***FGAGTKLELK	162	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLQS	157	LCDR2	YTSTLQS	157
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-063	VH	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKAS*GYTFA****DYYMN***W*VRQAPGQGLEWMG***WIFPGSGSTYYNQKFQG***RVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR***GDSGRAMDY***WGQGTLVTVSS	258	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYMN	276
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNQKFQG	277
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***QASQDINKYLA***WYQHKPGKAPKLLIH***YTSTLET***GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC***LQYDNLLT***F	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158

		GGGTKVEIK							
4540-033	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKAS*GYTFA**DYYIN**WV RQAPGQGLEWMG**WI*FPGS* ***GS*TYYAQKLQG**RVTMTT DTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYCAR***GDSGRAMDY***W GQGTLVTVSS	256	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYY AQKLQG	278
				HCDR3	GDSGRAM DY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITC***QASQDINKYLA***WYQH KPGKAPKLLIH***YTSTLET***G VPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYC***LQYDNLLT***F GGGTKVEIK	261	LCDR1	QASQDINK YLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4237	VH	QAHLKESGPGLVAPSQSLSI TCTVS*GFSLT**DYDVH**WVR QSPGKGLEWLG**VI*WNDGS* ***TDYNTAFIS***RLTISKDNSKS QVFFKMNSLQADDTAIYY CAR***NWYGGYWFAY***WGQG TLVTVSA	171	HCDR1	GFSLTDY	163	HCDR1	DYDVH	169
				HCDR2	WNDGS	164	HCDR2	VIWNDGSTDYN TAFIS	170
				HCDR3	NWYGGYW FAY	165	HCDR3	NWYGGYWFAY	165
	VL	DIQMTQSPASLSASAGETV TITC***RSSENIYSYLA***WYQQK QGKSPQLLVY***NANALAE***G VPSRFSGSGSVTQFSLKINS	172	LCDR1	RSSENIYSY LA	166	LCDR1	RSSENIYSYLA	166
				LCDR2	NANALAE	167	LCDR2	NANALAE	167
				LCDR3	QHHYGTPF	168	LCDR3	QHHYGTPFT	168

		LQPEDFGSYYC***QHHYGTPFT***FGSGTKLEIK			T				
4439	VH	EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKAS*DYSFT****GYNMN***WVMQSHGKSLEWIG***NI*****HPYYGGTSFNQKFMG***KATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAR***ERSNFHALDY***WGQGTSVTVSS	271	HCDR1	DYSFTGY	266	HCDR1	GYNMN	269
				HCDR2	HPYYGG	267	HCDR2	NIHPYYGGTSFNQKFMG	270
				HCDR3	ERSNFHALDY	268	HCDR3	ERSNFHALDY	268
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSC***RASKSVSTSGYSYMH***WYQQKPGQPPKLLIY***FTSDLEP***GVPARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC***QHSRELPYP***FGGGTKLEIK	272	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148

Таблица 2

Нуклеотидные последовательности вариабельных областей тяжелой цепи (VH) и вариабельных областей легкой цепи (VL) иллюстративных молекул антител

Антитело	Цепь	Нуклеотидная последовательность	SEQ ID NO
2218	VH	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGT CTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGCTACTCCATCACCAGTGGTTATT ACTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGG GCTACATAAGCTACGATGGTTACAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAA TCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAGTTTTTCCTGAAGT TGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAACTA CTATGATTACGAAGACTGGTACTTCGGTGTCTGGGGCACAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA	71
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTCAGTATTATTGGT ACTAATTCAATACACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATCATGCATCCAACCTAGAAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACCCTCACCATTGATCCTGTGG AGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTGCAAAGTAGGAAGATTCC GTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	72

2419	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAACCCGGGGCAT CAGTGAGGCTGTCCTGCGAGGCTTCTGGCTACACCTTCACGGACTATACT ATACACTGGGTAAAGCAGAGGTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGAT GGATTTACCCTCTAAGAGGTAGTATAAACTACAATGAGAAATTCAAGGA CAAGGCCACATTGACTGCGGACAAATCCTCCAGCACAGTCTATTTGGAG CTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACA CGGAGCCTACTATAGTAACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCCTCA	73
	VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAGAGTGTTGATAATGATGGC ATTAGATTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATCGTGCATCCAACCTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACTATTAATCCTGTGG AGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAATAAGGATCC GTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	74

2419-1305	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTT CTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACAC AATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGG GTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAA GGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACCGTTTATATGG AACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACG ACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACC CTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGG AGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGG AATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGA TTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTT CAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACTATTAGCTCACTC CAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACC CATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

2419-1306	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTT CTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACAC AATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGG GTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAA GGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACCGTTTATATGG AACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACG ACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACC CTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTG AACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGC CTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGAT TTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACCATTTCCTCACTT CAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATC CTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306

2419-1310	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTT CTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACAC AATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGG GTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAA GGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACCGTTTATATGG AACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACG ACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACC CTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAG AACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCCCAAAGCGTTGACAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAG TTGCTCATTTACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTT TTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACCATTAGTTCACTCC AGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCC TTATACCTTCGGTGGGGGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318

2419-0806	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAA AGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGATATACATTTACAGATTATA CCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGG GTGGATTTATCCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGG GGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACAGTTTATTTGCAG TGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACA TGGTGCATATTATTCAAATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCG TCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTG AACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGC CTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGAT TTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACCATTTCCTCACTT CAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATC CTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306

2419-0205	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCAT CAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGCTATACATTTACAGATTACAC CATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGG TGGATATACCCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAG GGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACTGCTTATATGGA GCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGC ATGGTGCCTATTATTCAAATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTG GTCACAGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGG AGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGG AATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGA TTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTT CAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACTATTAGCTCACTC CAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACC CATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

2419-0406	VH	CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAACCTGGATCAT CAGTCAAGGTTTCATGCAAAGCCAGCGGTTACACATTTACAGACTATAC AATACATTGGGTTCGACAGGCTCCCGGGCAAGGGCTCGAATGGATGGGA TGGATTTATCCCCTCAGGGGCTCAATTAACTATGCTGAGAAATTTAAGG GTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACCTCAACCGTATATATGGA GCTTTCTTCTCTTCGCTCTGAAGATACCGCCGTCTATTTCTGCGCACGAC ACGGGGCATACTATTCTAATGCTTTTGACTACTGGGGACAAGGGACACT TGTGACCGTTAGTAGC	309
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTG AACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGC CTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGAT TTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACCATTTCCTCACTT CAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATC CTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306

2419-0605	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCC TCAGTAAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGGTACACCTTCACAGATTACA CTATTCATTGGGTGCGCCAAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGG ATGGATTTACCCCTTGCGAGGGAGTATTAATTATGCACAGAAGTTCCAG GGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACAAGTCCACATCAACCGTTTACATGG AGCTTTCCTCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCTGCGCTCGG CATGGGGCTTATTACAGCAACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACAT TGGTCACAGTGTCCAGT	319
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGG AGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGG AATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGA TTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTT CAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACTATTAGCTCACTC CAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACC CATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

2419-0805	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAA AGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGATATACATTTACAGATTATA CCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGG GTGGATTTATCCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGG GGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACAGTTTATTTGCAG TGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACA TGGTGCATATTATTCAAATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCG TCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGG AGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGG AATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGA TTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTT CAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACTATTAGCTCACTC CAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACC CATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

2419-0105	VH	CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTT CCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCATCTGGTTATACTTTCACTGACTACAC AATTCATTGGGTCAGGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGG ATGGATCTATCCACTTAGAGGATCAATCAACTATGCTCAAAAGTTCCAG GGTCGTGTAACAATGACCGCAGACAAAAGTATCTCAACTGTATACATGG AATTGTCCCGATTGAGGAGCGACGACACAGCCGTATATTATTGTGCCAG GCACGGAGCCTACTACAGTAATGCCTTCGACTACTGGGGGCAGGGCACC CTTGTTACCGTGTCCAGC	310
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGG AGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGG AATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGA TTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTT CAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACTATTAGCTCACTC CAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACC CATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

2419-1204	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTT CCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACA ATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCT GGATATACCCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGG ACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACTGTATATATGGAA CTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCA CGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTG GTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAAATTGTAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCG AGAGGGCCACTCTTTCTTGCCGCGCAAGCGAATCCGTAGACAACGATGG TATAAGATTTTTGCATTGGTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACCCCGG CTTCTCATCTACAGAGCTAGCACCCTCGAAACTGGAATCCCCGCTCGTTT TTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTTGACAATTAGTAGTTTGC AGTCAGAGGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGTCTAATAAAGATCCA TACACCTTCGGCGGAGGGACCAAAGTAGAGATTAAA	312

2419-1210	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTT CCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACA ATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCT GGATATACCCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGG ACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACTGTATATATGGAA CTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCA CGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTG GTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAG AACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCCCAAAGCGTTGACAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAG TTGCTCATTTACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTT TTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACCATTAGTTCACTCC AGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCC TTATACCTTCGGTGGGGGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318

2419-1406	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTT CTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACTGATTACAC AATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGG GTGGATATACCCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAA GGTCGAGTAACAATGACAGCCGACAAATCAATAAGCACCGTTTATATGG AACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACG ACACGGTGCATATTACTCAAACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACC CTTGTGACTGTTAGTAGC	313
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTG AACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGC CTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGAT TTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACCATTTCCTCACTT CAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATC CTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306

2419-1205	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTT CCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGATATACATTCACAGATTATACA ATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCT GGATATACCCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGG ACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACTGTATATATGGAA CTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCA CGGCGCATACTATTCTAATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTG GTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGG AGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCTGAGAGTGTTGATAATGATGG AATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGA TTGCTGATCTACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTT CAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACTATTAGCTCACTC CAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACC CATACACTTTCGGAGGCGGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305

2419-0206	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCAT CAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGCTATACATTTACAGATTACAC CATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGG TGGATATACCCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAG GGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACTGCTTATATGGA GCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGC ATGGTGCCTATTATTCAAATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTG GTCACAGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTG AACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCCGAATCAGTGGATAATGACGG CATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGC CTGCTGATATATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGAT TTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACCATTTCCTCACTT CAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATC CTTACACATTTGGGGGCGGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306

2621	VH	GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCT CAGTGAAGATGTCCTGCAAGACTTCTGGATATACTTTCACAAGCTACGG TATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGG ATATATTTATATTGGAAATGGTTATGCTGAGTACAATGAGAGGTTCAAG GGCAAGGCCACACTGACTTCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGC AGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTCTGTGCACTA TACTATCCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTC TGCA	75
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGA TTCTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAG CATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAA TGCAAAAACCTTAGCTGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGA TCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTTCACGTTCGGA GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	76

2922	VH	CAGGTTCAGCTGCACCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGTTGTCCTGCAAGACTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTACGA TGTCTTCTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGA TGGATTTATCCTAGAGATAGTAGTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGG GCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCATACATGGA GCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAAA GAGGGGTATGATTATGACAAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCA CCACTCTCACAGTCTCCTCA	77
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCA GAGGGCCATCATCTCCTGCAAGGCCAGCCAAAGTGTCAGTTTTGCTGGT ACTAATTTAATGCACTGGTACCAACAGAGACCAGGGCAGCAACCCAAAC TCCTCATCTATCGTGCATCCAACCTAGAACCTGGGGTTCCTACCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCAATATCCATCCTGTGG AGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGGAATATCC GTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	78
3125	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTT CAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACTTTTACTGACTATGAA ATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAG CTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGG CAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCCATCACAGCCTACATGGAG CTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGATG GAATGATGGCGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	79
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACA	80

		ACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATACAGTAATG GAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAA GCGCCTAATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTTAAAATCAGCAGAG TGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTAT CCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	
3327	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCCTTTACTGGCTACTTT ATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGA CGTATTAATCCTTACAATGGTGATACTTTCTACAACCAGAAGTTCAAGGG CAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCTAGCACAGCCCACATGGAG CTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATTGTGCAAGCG AAGGTGATGGTTACTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA	81
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGC ATTAGTTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTATGG AGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAAGGAGGTTCC TCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	82

3525	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGATCCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTACTGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTTAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80

3530	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGATCCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTACTGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGCTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCGAGTCAGAGCCTCTTATATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTCCAACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAGACAGATTTTACACTTAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTATACGTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	84

4035	VH	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGA GCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACCATCTATGAT GTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAG TGATATGGAGTGATGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCATATCTAG ACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTTAAAATG AACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATT GGGTCGACCAGGCCTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCAC TGTCTCTGCA	173
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAG AAACTATCACCATCACATGTCGAGCAAGTAAGAATATTTACAGTTATTT AGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTAT AATGCAAAAACCTTACCAGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTG GATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGCTCACGTTCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	174

4035-062	VH	CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAA ACACTCTCTCTCACCTGCACCGTTTCTGGGTTTTCTCTTACTATCTATGAC GTACATTGGGTAAGGCAACCACCCGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGT GTAATCTGGTCAGATGGATCTACAGACTACAACCCATCCCTTAAAAGCA GGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAACCAAGTATCCCTTAAATT GTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCGCACGAAAT TGGGTTGACCAAGCATGGTTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCA CTGTGTCTTCA	299
	VL	GATATTCAAATGACCCAATCCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGA TCGGGTCACCATTACTTGCAGAGCCAGTAAGAATATCTACAGCTACCTG GCTTGGTATCAGCAAAAACCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACA ATGCTAAGACCCTTCCCGAGGGAGTTCCTTCCAGGTTTTCCGGTAGCGG GAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAGCTTGCAGCCCGAGGATT TCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATGGAACCCCCCTGACCTTCGGT CAGGGAACCAAGCTCGAGATCAAA	300

3934	VH	CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTT CAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTGCTGGCTACATCTTCACTGACTATACT ATAAACTGGGTGAAGCAGAGTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGAT GGATTTATCCTGGAAGTGGTAATCGTAAATACAATGACAAGTTCAAGGG CAAGGCCACAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAG CTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGA GAGTAACTACGTGGGGTACTATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACC TCAGTCACCGTCTCCTCA	175
	VL	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGA TCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCGTTGTAAATAGTAATG GAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAA TCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAATCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACTCAAGATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCACATGTTC CGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	176

3833	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTT CAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACAAACTACTG GATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGA GATATTTACCCTGGAGGTATAGGAGGTGGTTATACTAAGTACAATGAGA AGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGC CTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTTCT GTTCAAGATCGGAAACTGGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAA CCTCAGTCACCGTCTCCTCA	177
	VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTCTGGGAG GCAAAGTCACCATCACTTGCAAGGCAAGCCAAGACATTAATAAGTATAT AGCTTGGTACCAACACAAGCCTGGAAAAGGTCCTAGGCTGCTCATACAT TACACATCTACATTAAAGCCAGGCATCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTG GGTCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGTGACCTGGAGCCTGAAGA TATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAACACGTTCGGAG GGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	178

3631	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATTCATTCACTGACTACAAC ATCTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAT ATATTGATCCTTCCAATGGTGGTCCTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGG CAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTTCCTGCAT CTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAA GGGACAACTACGGCTCGGGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTC AGTCACCGTCTCCTCA	179
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGTAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTGATGT ATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTAC TGGGCATCAAACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCATAGGTAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCTGAAGA CTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCTCACGTTCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	180

3732	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGT CAGTGAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGACGACAA CATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGA TATATTGATCCTCTCAATGGTGGTACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGG GCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTTCCTGCA TCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGA AGGGACAACTACGCCACGGGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACC TCAGTCACCGTCTCCTCA	181
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTAAGAATGTGGGTACTGATGT ATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTAC TGGGCATCAAACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAATGTGCAGTCTGAAGA CTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCGCTCACGTTCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	182

4338	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAA CATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGG AAATATTTATCCTATCAATGGTTATACTGGCTACAACCAGAGGTTCAAG AACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGG AACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCGCAAG AGATAGTAACTACGTTGGCTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCA	183
	VL	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGA TCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATG GAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAA GCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACATTCAAGATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTC CTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	184
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCA GAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGC TATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTC ACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGG AGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCC GTACCCCTTCGGAGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA	185

4540	VH	caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggct acaccttcgctgactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtggattggatggatttttcctg gaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacacttactgtagacaaatcctccagcacagcctac atgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagaggggactccggtagggctatggactac tggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca	186
	VL	gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccatcacttgcaaggcaagcca agacattaacaaatatatagcttggtaccaacacaagcctggaaaaggtcctaggctgctcatacattacacatctacatta cagtcaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagagattattccttcagcatcagcaacctggagcctga agataatgcaacttattattgtctacagtatgataatcttctcacgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa	187
4540-063	VH	CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCC TCCGTCAAGGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGTTACACATTTGCCGACTACTA CATGAACTGGGTACGGCAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGATGGG ATGGATTTTTCCAGGGAGCGGCAGCACTTACTACAACCAGAAATTTCAA GGTCGTGTGACAATGACCGTGGATAAAAGCAGCTCTACAGCTTACATGG AGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTATTGTGCCCGT GGTGACTCAGGTAGGGCCATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTGA CCGTGTCCAGC	301
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCG ACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGTCAGGATATTAACAAGTACCT GGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCAC TACACCTCTACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGG AAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTTCAGCCAGAAGAT ATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGG	302

		AGGGACCAAAGTTGAAATCAAG	
4540-033	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT CTGTTAAAGTTAGTTGCAAGGCATCAGGCTACACCTTCGCTGACTACTAC ATCAACTGGGTTAGACAGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGATGGGTT GGATTTTTCCAGGATCAGGTTCAACATATTACGCACAAAAACTGCAAGG TAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCACCTCCACAGCCTATATGGAA CTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTACTGCGCCCGTGG GGATTCAGGCCGTGCAATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTGACC GTAAGTTCA	303
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCG ACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGTCAGGATATTAACAAGTACCT GGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCAC TACACCTCTACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGG AAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTTCAGCCAGAAGAT ATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGG AGGGACCAAAGTTGAAATCAAG	302

4237	VH	CAGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGA GCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACCGACTATGAT GTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAG TGATATGGAATGATGGAAGCACAGACTATAATACAGCTTTCATATCTAG ACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTTAAAATG AACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATT GGTATGGTGGCTACTGGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACT GTCTCTGCA	188
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAG AAACTGTCACCATCACATGTCGATCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTA GCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATA ATGCAAATGCCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGG ATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGAT TTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCATTCACGTTCGG CTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA	189

4439	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGATTACTCATTCACTGGCTACAAC ATGAACTGGGTGATGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGA AATATTCATCCTTACTATGGTGGTACTAGCTTCAATCAGAAGTTCATGGG CAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCTTCCAGCACAGCCTACATGCAG CTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAG AGAGAAGTAACTTCCATGCTCTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGT CACCGTCTCCTCA	297
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCA GAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGCAAAAGTGTCAGTACATCTGGC TATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTC ACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGG AGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCC GTACCCCTTCGGAGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA	298

Таблица 5

Аминокислотные последовательности вариабельной области тяжелой цепи (VH) и вариабельной области легкой цепи (VL) иллюстративных гуманизированных анти-APRIL антител представлены следующим образом

Цепь антитела	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO
>Hu_2218_VH01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISY DGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWY FGVWGQGTMVTVSS	190
>Hu_2218_VH02	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISY	191

	DGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYF GVWGQGTMVTVSS	
>Hu_2218_VH03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISY DGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYF GVWGQGTMVTVSS	192
>Hu_2218_VH04	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYIS YDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDW YFGVWGQGTTVTVSS	193
>Hu_2218_VH05	QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYIS YDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDW YFGVWGQGTTVTVSS	194
>Hu_2218_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISY DGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWY FGVWGQGTTVTVSS	195
>Hu_2218_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISY DGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWY FGVWGQGTTVTVSS	196
>Hu_2218_VH08	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSY DGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYF GYWGQGILVTVSS	197
>Hu_2218_VH09	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISY DGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWY FGVWGQGILVTVSS	198

>Hu_2218_VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASIS YDGYNNYNPSVKGRITISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDW YFGVWGQGTLVTVSS	199
>Hu_2218_VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYIS YDGYNNYNPSVKGRITISRDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDW YFGVWGQGTLVTVSS	200
>Hu_2218_VH12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYI SYDGYNNYNPSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYED WYFGVWGQGTMVTVSS	201
>Hu_2218_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHAS NLETGIPARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK	202
>Hu_2218_VL02	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHAS NLETGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK	203
>Hu_2218_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHA SQSISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK	204
>Hu_2218_VL04	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHAS NLETGIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK	205
>Hu_2218_VL05	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHA SYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	206
>Hu_2218_VL06	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHA SNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	207
>Hu_2218_VL07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHA SNLESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	208

>Hu_2419_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWI YPLRGSINYNEKFKDRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	209
>Hu_2419_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRI YPLRGSTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYS NAFDYWGQGTLVTVSS	210
>Hu_2419_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWI YPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSSSTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYS NAFDYWGQGTLVTVSS	211
>Hu_2419_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIY PLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSTDTAYMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	212
>Hu_2419_VH05	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIY PLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	213
>Hu_2419_VH06	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIY PLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	214
>Hu_2419_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYR ASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEI K	215
>Hu_2419_VL02	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYR ASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEI	216

	K	
>Hu_2419_VL03	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYR ASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKV EIK	217
>Hu_2419_VL04	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYR ASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKV ELK	218
>Hu_2419_VL05	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRA SNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK	219
>hu_4035_VH01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIW SDGSTDYNAAFISRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAW FAYWGQGTLVTVSS	220
>hu_4035_VH02	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIW SDGSTDYNAAFISRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAW FAYWGQGTLVTVSS	221
>hu_4035_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIW SDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQA WFAYWGQGTLVTVSS	222
>hu_4035_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIW SDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQA WFAYWGQGTLVTVSS	223
>hu_4035_VH05	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNAAFISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAY	224

	WGQGTLVTVSS	
>hu_4035_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFA YWGQGTLVTVSS	225
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSD GSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAY WGQGTLVTVSS	226
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNPSLKSRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAY WGQGTLVTVSS	227
>hu_4035_VH09	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDG STDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAY WGQGTLVTVSS	262
>hu_4035_VH10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFA YWGQGTLVTVSS	263
>hu_4035_VH11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFA YWGQGTLVTVSS	264
>hu_4035_VH12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFA YWGQGTLVTVSS	265
>hu_4035_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTL	228

	PEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	
>hu_4035_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTL PEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	229
>hu_4035_VL03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	230
>hu_4035_VL04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTL PEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	231
>hu_4035_VL05	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK	232
>hu_4035_VL06	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	233
>hu_4035_VL07	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	234
>hu_4237_VH01	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWN DGSTDYNPSLISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFA YWGQGTLVTVSS	235
>hu_4237_VH02	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWN DGSTDYNPSLISRVTISVDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFA YWGQGTLVTVSS	236
>hu_4237_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVI WNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGY WFAYWGQGTLVTVSS	237

>hu_4237_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVI WNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGY WFAYWGQGTLVTVSS	238
>hu_4237_VH05	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWN DGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWF AYWGQGILVTVSS	239
>hu_4237_VH06	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWN DGSTDYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWF AYWGQGTLVTVSS	240
>hu_4237_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANAL AEGVPSRFSGSGSVTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	241
>hu_4237_VL02	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANAL AEGVPSRFSGSGSVTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	242
>hu_4237_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANAS AEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK	243
>hu_4237_VL04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRL ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	244
>hu_4237_VL05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRL ESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	245
>hu_3833_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDI YPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSET GRAMDYWGQGTLVTVSS	246
>hu_3833_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDI	247

	YPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSET GRAMDYWGQGTLVTVSS	
>hu_3833_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDI YPGGIGGGYTKYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSET GRAMDYWGQGTLVTVSS	248
>hu_3833_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDI YPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSET GRAMDYWGQGTLVTVSS	249
>hu_3833_VH05	QVQLVQSGAELKRPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVKQAPGQGLEWMGDI YPGGIGGGYTNYAQKFKGKATMTADTSSSTAYMQLSRLRSEDTAVYYCSRSET GRAMDYWGQGTLVTVSS	250
>hu_3833_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTL KPGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	251
>hu_3833_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLK PGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	252
>hu_3833_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFSISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	253
>hu_4540_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGKGLEWMGWI FPGSGSTYYNEKFKGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGDSGRA MDYWGQGTLVTVSS	254
>hu_4540_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGW IFPGSGSTYYAEKFKGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGDSGRA MDYWGQGTLVTVSS	255

>hu_4540_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWI FPGSGSTYYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGR AMDYWGQGTLVTVSS	256
>hu_4540_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWI FPGSGSTYYAQKLQGRVTMTVDKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGR AMDYWGQGTLVTVSS	257
>hu_4540_VH05	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGW IFPGSGSTYYNQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGR AMDYWGQGTLVTVSS	258
>hu_4540_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	259
>hu_4540_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQ SGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	260
>hu_4540_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTL ETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	261

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR VH-области молекулы антитела, представленных в настоящем документе, например, в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237), используя систему определения CDR по Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR VL-области молекулы антитела, представленных в настоящем документе, например, в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237), используя систему определения CDR по Kabat или Chothia. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два или три) CDR VH-области и/или один или более (например, два или три) CDR VL-области молекулы антитела, представленных в настоящем документе, например, в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237), используя систему определения CDR по Kabat или Chothia.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR VH, представленных в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR VL, представленных в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два или три) CDR VH и/или один или более (например, два или три) CDR VL, представленных в таблице 1 или 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре каркасных участка VH-области молекулы антитела, представленных в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два, три или четыре каркасных участка VL-области молекулы антитела, представленных в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, два, три или четыре) каркасных участков

VH-области и/или один или более (например, два, три или четыре) каркасных участков VL-области молекулы антитела, представленных в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи молекулы антитела, описанную в настоящем документе, например, в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 33202, 3922, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи молекулы антитела, описанную в настоящем документе, например, в таблице 1 или 5 (например, любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 33202, 3922, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи молекулы антитела, описанного в настоящем документе, например, в таблице 1 или 5 (например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419- 0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-24190, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5, или аминокислотную последовательность, по существу идентичную ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5, или аминокислотную последовательность, по существу идентичную ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5 (или аминокислотную последовательность, по существу идентичную ей), и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5 (или аминокислотную последовательность, по существу идентичную ей).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, кодированную нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2, или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи,

кодированную нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2, или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи, кодированную нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), и вариабельную область легкой цепи, кодиррованную нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 2 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей).

В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи. В одном варианте осуществления константный участок тяжелой цепи представляет собой константный участок IgG1, например, показанный в любой из SEQ ID NO: 320-322 или его функциональную часть. В другом варианте осуществления константный участок тяжелой цепи представляет собой константный участок IgG2, например, показанный в любой из SEQ ID NO: 323-326 или его функциональную часть. В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константный участок легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константный участок тяжелой цепи и константный участок легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константный участок тяжелой цепи, константный участок легкой цепи и вариабельные области тяжелой и легкой цепи молекулы антитела, описанные в таблице 1 или 5. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела содержит константный участок тяжелой цепи, константный участок легкой цепи и вариабельные области, которые содержат один, два, три, четыре, пять или шесть CDR молекулы антитела, представленных в таблице 1 или 5.

Примеры константных участков тяжелой цепи приведены ниже.

Примеры константных участков IgG1

>IGHG1*01

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 320)

>IGHG1*03

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 321)

>IGHG1*04

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 322)

Примеры константных участков IgG2

>IGHG2*01

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 323)

>IGHG2*02

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREE
QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 324)

>IGHG2*04

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 325)

>IGHG2*06

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 326)

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из

следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO : 13, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности LCDR1 или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая

отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 282; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную

нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 313. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 306. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 313, и VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 306.

В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи IgG2, например, любую из SEQ ID NO: 323-326.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 282; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282; и HCDR3, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 308. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 305. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 308, и VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 306.

В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи IgG2, например, любую из SEQ ID NO: 323-326.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 12; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего:

LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 281; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 282; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 13 или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более

чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 281; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 284. В одном варианте осуществления антитело молекула содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289, и VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 284.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 308. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 305. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 308, и VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 305.

В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи IgG2, например, любую из SEQ ID NO: 323-326.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой

цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 93; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 94; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 SEQ ID NO: 96; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 SEQ ID NO: 96; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1,

HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 273; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273; и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95, и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 98.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225, и VL, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 299. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 300. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 299, и VL, кодированную нуклеиновой кислотой, содержащей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 300.

В одном варианте осуществления молекула антитела дополнительно содержит константную область тяжелой цепи IgG1, например, любую из SEQ ID NO: 320-322.

В одном варианте осуществления молекула антитела, описанная в настоящем документе, обладает одним или более (например, 2, 3, 4, 5 или всеми) из следующих свойств: (a) представляет собой молекулу гуманизированного антитела; (b) связывается с APRIL человека с EC_{50} 60 пМ или ниже, как определено с использованием ELISA; (c) ингибирует связывание APRIL человека с TACI, например, in vitro с IC_{50} 0,5 нМ или ниже; (d) ингибирует связывание APRIL человека с BCMI, например, in vitro с IC_{50} 0,6 нМ или менее; (e) представляет собой IgG2κ; или (f) имеет Fc- область, сконструированную для уменьшения активации комплемента. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, 2, 3, 4, 5 или все) CDR, одну или обе вариабельные области тяжелой цепи или вариабельные области легкой цепи, или одну или обе вариабельные области тяжелой или легкой цепи любой из молекул антител 2419-1406, 2419-0205 или 2419-0206. В одном варианте осуществления молекула антитела пригодна для лечения заболевания почек, например IgA-нефропатии. В другом варианте осуществления молекула антитела пригодна для лечения рака, например, множественной миеломы.

В одном варианте осуществления молекула антитела, описанная в настоящем документе, обладает одним или более (например, 2, 3, 4, 5 или всеми) из следующих свойств: (a) представляет собой молекулу гуманизированного антитела; (b) связывается с APRIL человека с EC_{50} 50 пМ или ниже, как определено с помощью ELISA; (c) ингибирует связывание APRIL человека с TACI, например, in vitro с IC_{50} 0,3 нМ или ниже; (d) ингибирует связывание APRIL человека с BCMA, например, in vitro с IC_{50} 0,2 нМ или ниже; (e) представляет собой IgG1κ; или (f) обладает более высокой активностью нейтрализации BCMA, например, имеет IC_{50} 0,1 нМ или ниже. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более (например, 2, 3, 4, 5 или все) CDR, одну или обе вариабельные области тяжелой цепи или вариабельные области легкой цепи, или одну или обе вариабельные области тяжелой или легкой цепи молекулы антитела 4035-062. В одном варианте осуществления молекула антитела пригодна для лечения рака или аутоиммунного заболевания.

Молекулы антител, описанные в настоящем документе, могут иметь несколько преимущественных свойств. Например, молекулы антител можно использовать для

эффективного лечения, профилактики или диагностики расстройства, ассоциированного с APRIL, например, расстройства, описанного в настоящем документе, например, IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекула антитела способна связываться или по существу связываться с APRIL человека и APRIL мыши. В одном варианте осуществления молекула антитела способна связываться или по существу связываться с APRIL человека, но не способна связываться или по существу связываться с APRIL мыши. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL с высокой аффинностью, например, с константой диссоциации (KD) ниже примерно 100 нМ, обычно примерно 10 нМ и более типично примерно 10-0,001 нМ, примерно 10-0,01 нМ, примерно 10-0,01 нМ, примерно 5-0,01 нМ, примерно 3-0,05 нМ, примерно 1-0,1 нМ или выше, например, ниже примерно 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8 , 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,001 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL с Koff медленнее, чем 1×10^{-4}, 5×10^{-5} или 1×10^{-5} c^{-1}. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL с Kon быстрее, чем 1×10^{4}, 5×10^{4}, 1×10^{5} или 5×10^{5} $M^{-1}c^{-1}$.

В одном варианте осуществления молекула антитела способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с TACI. В одном варианте осуществления молекула антитела способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с TACI. В одном варианте осуществления молекула антитела способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с BCMA. В одном варианте осуществления молекула антитела способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с TACI и BCMA. В одном варианте осуществления молекула антитела способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с TACI, но не способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с BCMA. В одном варианте осуществления молекула антитела способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с BCMA, но не способна ингибировать или по существу ингибировать связывание APRIL человека с TACI.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека на 50% или более, например, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более, 96% или более, 97% или более, 98% или более, 99% или более или 100%, как определено методом, описанным здесь (например, нормализовано по отношению к контролю без антитела).

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека на 30% или более, например, на 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более, 96% или более, 97% или более, 98% или более, 99% или более или 100%, как определено методом, описанным здесь (например, нормализовано к контролю без антитела).

В одном варианте осуществления молекула антитела существенно не ингибирует

связывание APRIL человека с BCMA человека, например, ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека менее чем на 10%, как определено методом, описанным здесь (например, нормализовано к контролю без антитела).

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с линейным или конформационным эпитопом на APRIL. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, консервативным между APRIL человека и APRIL мыши. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, описанным в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с тем же самым, сходным или перекрывающимся эпитопом на APRIL, что и вторая молекула антитела (например, моноклональное антитело, описанное в таблице 1 или 5). В одном варианте осуществления молекула антитела конкурирует со второй молекулой антитела (например, моноклональным антителом, описанным в таблице 1 или 5) за связывание с APRIL.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL, как определено в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывает эпитоп, который содержит или состоит из всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков из мономера A и мономера B, как показано в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более остатками в области APRIL, как определено в таблице 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывает эпитоп, который содержит или состоит из всех остатков человеческого APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит один или более остатков APRIL из петли C-D (например, петли, соединяющей β-листы C и D), петли G-H (например, петли, соединяющей β-листы G и H), или оба.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками APRIL человека в положениях 105-114 и/или или одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

или все) остатками мышиного APRIL из положений 96-105.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или более остатками в области APRIL, как определено в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5 , 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всех остатков APRIL человека из таблицы 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков APRIL человека из таблицы 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL, как определено в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков APRIL человека из таблицы 8 публикации международной заявки WO 2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, содержащим или состоящим из всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления эпитоп представляет собой конформационный эпитоп.

В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним, двумя или всеми Asp129, Arg233 или His203 APRIL человека.

В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL (например, APRIL человека) ингибирует или по существу ингибирует связывание домена CRD2 TACI (например, TACI человека) с APRIL (например, APRIL человека). В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остаткам APRIL из таблицы 3. В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 4. В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 7. В еще одном варианте связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека, с одним или

более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683.

Примерные молекулы анти-APRIL антитела

В настоящем раскрытии представлены, по меньшей мере частично, молекулы антител, которые связываются с APRIL, например, APRIL человека и/или мыши, и которые обладают одним или более функциональными и структурными свойствами, раскрытыми в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается и/или снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) одну или более активностей APRIL. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с областью в APRIL, которая взаимодействует с TACI (например, доменом CRD2 TACI). В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с одним или более остатками в области APRIL человека, как определено в любой из таблиц 3-4 или 7 или в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в одном из вариантов осуществления улучшенное или оптимальное ингибирование активности APRIL может быть достигнуто путем нацеливания на определенные участки в APRIL (например, на участки, связанные с взаимодействиями между APRIL и доменом CDR2 TACI). В одном варианте осуществления молекула антитела выбрана из таблицы 1 или 5 или конкурирует за связывание с APRIL с молекулой антитела, выбранной из таблицы 1 или 5. В варианте осуществления молекула антитела связывается с тем же или перекрывающимся эпитопом, что и эпитоп, распознаваемый молекулой антитела, выбранной из таблицы 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одну или более вариабельных областей тяжелой цепи и/или одну или более вариабельных областей легкой цепи, описанных в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один или более CDR тяжелой цепи и/или один или более CDR легкой цепи, описанных в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим молекулы антител, экспрессионным векторам, клеткам-хозяевам, композициям (например, фармацевтическим композициям), наборам, контейнерам и способам получения молекул антител. Молекулы антител, раскрытые в настоящем документе, можно использовать (самостоятельно или в комбинации с другими агентами или терапевтическими методами) для лечения, профилактики и/или диагностики расстройств, ассоциированных с APRIL, таких как IgA-нефропатия.

В одном варианте осуществления молекула антитела имеет одно или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23) из следующих свойств:

а) связывается с APRIL человека с высокой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) ниже примерно 100 нМ, обычно примерно 10 нМ и более типично примерно 10-0,001 нМ, примерно 10-0,01 нМ, примерно 5-0,01 нМ, примерно 3-0,05 нМ, примерно 1-0,1 нМ или сильнее, например, ниже примерно 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8,

6, 4, 3, 2, 1 , 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,001 нМ,

b) связывается с APRIL мыши с высокой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) ниже примерно 100 нМ, обычно примерно 10 нМ и более типично примерно 10-0,001 нМ, примерно 10-0,01 нМ, примерно 5- 0,01 нМ, примерно 3-0,05 нМ, примерно 1-0,1 нМ или сильнее, например, ниже примерно 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 или 0,001 нМ,

c) не связывается с APRIL мыши или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) более примерно 500 нМ, например, более примерно 1000 нМ,

d) не связывается или связывается с низкой аффинностью, например, с константой диссоциации (K_D) выше примерно 500 нМ, например, выше примерно 1000 нМ, с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) цитокинами из суперсемейства TNF (TNFSF), отличными от APRIL (например, TNFα, CD40 (TNFSF4), FasL (TNFSF6), TRAIL (TNFSF10), RANKL (TNFSF11), Tweak (TNFSF12), BAFF (TNFSF13B) или LIGHT (TNFSF14)),

e) связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми) остатками в области APRIL, как определено в таблице 3, или специфически связывается с эпитопом на APRIL, например, эпитопом, содержащим один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или все) остатков, приведенных в таблице 3,

f) связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми) остатками в области APRIL, как определено в таблице 4, или специфически связывается с эпитопом на APRIL, например, эпитопом, содержащим один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или все) остатков, представленных в таблице 4,

g) связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми) остатками в области APRIL, как определено в таблице 7, или специфически связывается с эпитопом на APRIL, например, эпитопом, содержащим один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или все) остатков, представленных в таблице 7,

h) связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми) остатками в области APRIL, как определено в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683, или специфически связывается с эпитопом APRIL, например, эпитопом, содержащим один или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или все) остатков, представленных в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683,

i) специфически связывается с эпитопом на APRIL, например, с тем же самым, сходным или перекрывающимся эпитопом, что и эпитоп, распознаваемый моноклональным антителом, представленным в таблице 1 или 5, например, любым из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805,

2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

j) снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) одну или более биологических активностей APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) in vitro, ex vivo или in vivo,

k) снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) связывание APRIL человека с TACI, например, с IC_{50} примерно 50 нМ или менее, обычно примерно 0,01-50 нМ, 0,1-25 нМ, 0,1-10 нМ, 0,5 -5 нМ или 1-5 нМ, например, менее примерно 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01 нМ, например, как определено способом, описанным здесь,

l) снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) связывание мышиного APRIL с TACI, например, с IC_{50} примерно 100 нМ или ниже, обычно примерно 0,01-75 нМ, 0,1-50 нМ, 0,1-25 нМ, 0,1 -10 нМ, 0,5-5 нМ или 1-5 нМ, например, ниже примерно 80, 60, 40, 20, 10, 5, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01 нМ, например, как определено способом, описанным здесь,

m) снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) связывание APRIL человека с BMCA, например, с IC_{50} примерно 50 нМ или ниже, обычно примерно 0,01-50 нМ, 0,1-25 нМ, 0,1-10 нМ, 0,5 -5 нМ или 1-5 нМ, например, менее примерно 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01 нМ, например, как определено способом, описанным здесь,

n) снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) связывание мышиного APRIL с BMCA, например, с IC_{50} примерно 200 нМ или ниже, обычно примерно 0,01-200 нМ, 0,1-150 нМ, 0,1-100 нМ, 0,1 -50 нМ, 0,1-25 нМ, 0,1-10 нМ, 0,5-5 нМ или 1-5 нМ, например, ниже примерно 150, 100, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01 нМ, например, как определено способом, описанным здесь,

o) демонстрирует такую же или сходную аффинность связывания или специфичность, или и то, и другое, как моноклональное антитело, представленное в таблице 1 или 5, например, любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

p) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и то, и другое, как молекула антитела, содержащая вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, представленную в таблице 1 или 5, например, вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельная область легкой цепи любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

q) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и то, и другое, как молекула антитела, содержащая один или более

(например, два или три) CDR тяжелой цепи и/или один или более (например, два или три) CDR легкой цепи, представленные в таблице 1 или 5, например, один или более (например, два или три) CDR тяжелой цепи и/или один или более (два или три) CDR легкой цепи любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

r) проявляет такую же или сходную аффинность связывания или специфичность, или и то, и другое, как молекула антитела, содержащая аминокислотную последовательность, показанную в таблице 1 или 5,

s) демонстрирует такую же или сходную аффинность или специфичность связывания, или и то, и другое, как молекула антитела, содержащая аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 2,

t) ингибирует, например, конкурентно ингибирует связывание молекулы второго антитела с APRIL человека, APRIL мыши или обоими, где молекула второго антитела представляет собой молекулу антитела, выбранную из таблицы 1 или 5, например, любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

u) конкурирует за связывание с молекулой второго антитела с APRIL человека, APRIL мыши или обоими, где молекула второго антитела представляет собой моноклональное антитело, выбранное из таблицы 1 или 5, например, любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

v) обладает одним или более биологическими свойствами моноклонального антитела, выбранного из таблицы 1 или 5, например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237,

w) обладает одним или более структурными свойствами моноклонального антитела, выбранного из таблицы 1 или 5, например, любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237, или

x) имеет одно или более фармакокинетических свойств моноклонального антитела, выбранного из таблицы 1 или 5, например, любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 352, 352 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела:

(i) связывается или по существу связывается с APRIL человека;

(ii) связывается или по существу связывается с мышиным APRIL;

(iii) ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоими); и

(iv) ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоими).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу синтетического антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу выделенного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50} 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено описанным здесь способом.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50} 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже , 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено описанным здесь способом.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с

TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено способом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или существенно ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих), например, с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ и 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG антитела, например, содержащую константную область тяжелой цепи IgG, например, выбранную из IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3 или IgG4, например, IgG2 или IgG4. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG1 антитела, например, имеющую константную область IgG1, описанную в настоящем документе. В другом варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу антитела IgG2, например, имеющую константную область IgG2, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой цепи легкой каппа- или лямбда-цепи.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, расположенных на границе раздела между доменами CH2 и CH3 (например, для повышения аффинности связывания с неонатальным рецептором FcRn и/или периода полураспада молекулы антитела). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, например, одну или более (например, 2, 3, 4, 5, 6 или все) мутаций, выбранных из T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, или любую их комбинацию, IgG1. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций в положениях 233-236 или 322 IgG1 или IgG2 человека или одну или более замен в положениях 327, 330 или 331 IgG4 человека (например, для снижения комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC)). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все) мутаций, выбранных из E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G,

A330S, P331S или любой комбинации этого.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу гуманизированного антитела, например, содержащую один или более каркасных участков, полученных из последовательности каркасного участка зародышевой линии человека. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), описанную в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), описанную в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), описанные в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR вариабельной области тяжелой цепи (VH), описанный в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR вариабельной области легкой цепи (VL), описанных в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит один, два или три CDR вариабельной области тяжелой цепи (VH), описанные в таблице 1 или 5, и один, два или три CDR вариабельной области легкой цепи (VL), описанные в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит две вариабельные области тяжелой цепи и две вариабельные области легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой Fab, $F(ab')_2$, Fv, Fd или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62); или (ii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100%

гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антителаа 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий

аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 64); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 65); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530

(например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 65); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 65); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального

антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3530. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3530.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную

последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63) и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи

содержит три определяющих комплементарность легкой цепи области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 64); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 65); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3

аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 65); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 65); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3525. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3525.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100%

гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114); и HCDR3, содержащий аминокислотную

последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность легкой цепи участка (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 119); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 120); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 119); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 120); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 119); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 120); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121). В одном варианте

осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3833. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 3833 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3833. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 246-250, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 251-253 или обеих.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128)

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность легкой цепи участка (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 130); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной

последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 130); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 130); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например,

SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3631. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3631.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей

мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100%

гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность легких цепи области (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 138); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 139); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную

последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 138); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 139); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 138); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 139); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2

моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3732. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 3732 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3732.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540, 4540-063

или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540

(например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 276) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 159); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO:

160), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 277) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 278); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два, или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 276) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 159); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 277) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 278); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию

с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 276) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 159); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 277) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 278); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и (ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую

аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258), или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540, 4540-063 или 4540-033. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4540 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4540 (например, антитела 4540-063 или 4540-033). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 254-258, VL, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 259-261, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, как определено в любой из таблиц 3-4 или 7, или таблице 8 в публикации международной заявки WO2017 /091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который включает или состоит из всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков из мономера A и мономера B, как показано в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков человеческого APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит один или более остатков APRIL из петли C-D (например, петли, соединяющей β-листы C и D), петли G-H (например, петли, соединяющей β-листы G и H), или оба.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всех остатков APRIL человека из таблицы 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков APRIL человека из таблицы 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683, irety. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, содержащим или состоящим из всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками APRIL человека в положениях 105-114 и/или или одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или все) остатками мышиного APRIL из положений 96-105. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним, двумя или всеми Asp129, Arg233 или His203 APRIL человека. В одном варианте осуществления эпитоп представляет собой конформационный эпитоп.

В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL

(например, APRIL человека) ингибирует или существенно ингибирует связывание домена CRD2 TACI (например, TACI человека) с APRIL (например, APRIL человека). В другом варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL из таблицы 3. В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела к APRIL человека, ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 4. В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками человеческого APRIL из таблицы 7. В еще одном варианте связывание молекулы антитела с человеческим APRIL ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683. В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание BCMA человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, как определено в любой из таблиц 3-4 или 7, или таблице 8 в публикации международной заявки WO2017 /091683.

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатков APRIL человека из любой из таблиц 3-4 или 7, или таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с конформационным эпитопом.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех) остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков мономера

A и мономера B, как показано в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 4. В одном варианте осуществления эпитоп состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остатков APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления, эпитоп содержит или состоит из одного или более остатков APRIL из петли C-D (например, петли, соединяющей β-листы C и D), петли G-H (например, петли, соединяющей β-листы G и H) или того и другого.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всех остатков APRIL человека из таблицы 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков APRIL человека из таблицы 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, содержащим или состоящим из всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками APRIL человека в положениях 105-114 и/или или одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками мышиного APRIL из положений 96-105. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним, двумя или всеми Asp129, Arg233 или His203 APRIL человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или всех) остатков APRIL человека из таблицы 6 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу

связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174, F176, Q190, R195, R206 или Y208. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V181, S226, I228 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или I228. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним или обоими аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из Y208 или N237. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из V174, R206 или Y208. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним или более (например, 2, 3 или всеми) аминокислотными остатками APRIL человека, выбранными из F176, V181, Q190 или N237.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека и APRIL мыши. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, но не связывается с APRIL мыши или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50} 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ и 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено способом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50} 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, например, 9 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или меньше или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5

нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено описанным здесь способом.

В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается с мышиным APRIL или связывается с мышиным APRIL с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным в здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих). В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено описанным здесь способом.

В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL (например, APRIL человека) ингибирует или по существу ингибирует связывание домена CRD2 TACI (например, TACI человека) с APRIL (например, APRIL человека). В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или существенно ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или все остатками APRIL человека из таблицы 3. В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или существенно ингибирует связывание TACI человека с одним или болек, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 4. В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или существенно ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками человеческого APRIL из таблицы 7. В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с человеческим APRIL ингибирует или существенно ингибирует связывание человеческого TACI, до одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В еще одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или существенно ингибирует связывание BCMA человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или существенно ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих). В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или существенно ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих), например, с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ и 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой синтетическую молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой выделенную молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG антитела, например, содержащую константную область тяжелой цепи IgG, например, выбранную из IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3 или IgG4, например, IgG2 или IgG4. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG1 антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG2 антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой каппа- или лямбда-цепи.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, расположенных на границе между доменами CH2 и CH3 (например, для повышения аффинности связывания с неонатальным рецептором FcRn и/или периода полураспада молекулы антитела). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, например, одну или более (например, 2, 3, 4, 6 или все) мутаций, выбранных из T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F или любых их комбинаций, IgG1. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций в положениях 233-236 или 322 IgG1 или IgG2 человека или одну или более замен в положениях 327, 330 или 331 IgG4 человека (например, для снижения комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC)). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более (например, 2, 3, 4, 6, 7 или все) мутаций, выбранных из E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированную молекулу антитела, например, как описано в таблице 1 или 5, например, содержащую один или более каркасных участков, полученных из последовательности

зародышевой линии каркаса человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит две вариабельные области тяжелой цепи и две вариабельные области легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой Fab, $F(ab')_2$, Fv, Fd или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 1); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 2); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218

(например, SEQ ID NO: 1); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 2); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 1); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательности HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 2); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3) и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3

аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 7); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 8); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 7); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательности HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 8); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 7); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 8); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 9). В одном варианте

осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 10).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 9); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 10). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 9); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 10).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2218. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2218 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2218. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 190-201, VL, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 202-208, или обеих.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 11) или 2419-родственного антитела; (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 12) или 2419-родственного антитела; или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14) или 2419-родственного антитела; (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15) или 2419-родственного антитела; или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 11) или 2419-родственного антитела; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 12) или родственного 2419 антитела; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13) или 2419-родственного антитела, и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14) или 2419-родственного антитела; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15) или 2419-родственного антитела; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3

аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 или моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 11) или 2419-родственного антитела; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 12) или родственного 2419 антитела; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13) или 2419-родственного антитела, и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14) или 2419-родственного антитела; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15) или родственного 2419 антитела; и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 17) или 2419-родственного антитела; (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 18) или 2419-родственного антитела; или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14) или 2419-родственного антитела; (ii) LCDR2, содержащий

аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15) или 2419-родственного антитела; или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 17) или 2419-родственного антитела; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 18) или 2419-родственного антитела; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13) или 2419-родственного антитела, и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14) или 2419-родственного антитела; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15) или 2419-родственного антитела; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 17) или 2419-родственного антитела; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 18) или 2419-родственного антитела; или HCDR3, содержащий

аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13) или 2419-родственного антитела, и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14) или 2419-родственного антитела; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15) или 2419-родственного антитела; и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 19) или 2419-родственного антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 20) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 19) или 2419-родственного антитела; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 20) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 19) или 2419-родственного антитела; и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 20) или 2419-родственного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2419. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2419 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2419. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу 2419-родственного антитела, например, любого из антител 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305,

2419-1306, 2419-2419 или 1406, например, как представлено в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 209-214, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296 или 317, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 215-219, 284, 286, 295 или 316, или обеих.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 21); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 32); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2922

(например, SEQ ID NO: 21); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 32); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 21); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 32); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 37); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка

от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 38); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 37); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 38); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по

меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 37); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 38); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 39). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 40).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 39); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 40). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 39); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 40).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2922. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2922.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 51); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 52); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два, или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 51); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по

меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 52); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 51); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 52); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 57); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 58);

или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 57); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 58); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); или LCDR3,

содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 57); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 58); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 59). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 60).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 59); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 60). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 59); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 60).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3327. В одном варианте осуществления молекула антитела

представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3327.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62); или HCDR3,

содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 64); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 65); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95,

99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 65); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100%

гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 65); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3530. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3530.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную

область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной

последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет, по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 64); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 65); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную

область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 65); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую:

HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 65); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3525. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3525.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1,

содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 21); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 22); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 21); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 22); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий

аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 21); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 22); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 27); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 28); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где

вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 27); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 28); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 27); HCDR2, содержащий аминокислотную

последовательность HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 28); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 29). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 30).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 29); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 30). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 29); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 30).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2621. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2621.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100%

гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 11); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 42); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 11); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 42); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию

с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 11); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 42); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 47); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 48); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2

или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 45); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 47); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 48); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO:45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 47); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 48); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального

антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 45); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 49). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 49); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 50). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 49); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3125. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3125.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 93); (ii) HCDR2, содержащий

аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 94); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологии с, аминокислотная последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 93); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 94); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию

с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 93); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 94); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 99); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 100) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 273); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где

вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 99); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 100) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 273); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального

антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 99); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 100) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 273); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4035 или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 101) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 225). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 102) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 229).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 101) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 225); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 102) (например, SEQ ID NO: 229). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 101) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 225); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 102) или 4035-062 (например, SEQ ID NO: 229).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4035. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4035 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4035 (например, антитело 4035-062). В еще одном варианте осуществления молекула антитела

представляет собой антитело 4035-062. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 220-227 или 262-265, VL, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 228-234, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 103); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 104); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 103); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность,

которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 104); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 103); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 104); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 109); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной

последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 110); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 109); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 110); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью

LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 109); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 110); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 111). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 112).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 111); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 112). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 111); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 112).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой

моноклональное антитело 3934. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3934.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет, по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 112); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два, или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет, по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью

HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 119); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 120); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая

отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 119); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 120); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2

или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 119); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 120); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3833. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 3833 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3833. В

одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 246-250, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 251-253, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность,

которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной

последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 130); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 130); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью

LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 130); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой

моноклональное антитело 3631. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3631.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью

HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 138); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 139); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая

отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 138); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 139); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не

более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 138); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 139); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 135), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3732. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3732.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 11); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 142); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 107 или 147); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 11); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 142); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2

или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 107 или 147); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от аминокислотной последовательности LCDR3 или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 11); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 142); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 107 или 147); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 149); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 150); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей

мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 107 или 147); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 149); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью 4338 (например, SEQ ID NO: 150); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO:107 или 147); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка или имеет по меньшей мере

85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 149); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 150); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 107 или 147); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 151). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 152 или 153).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 151); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 152 или 153). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 150); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 152 или 153).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4338. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4338.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную

область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной

последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три

определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 276) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 159); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 277) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 278); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 276) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 159); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по

меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 277) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 278); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 276) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 159); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 277) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 278); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и (ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4540, 4540-063 или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85,

90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258), или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261) или 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540, 4540-063 или 4540-033. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4540 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4540 (например, антитела 4540-063 или 4540-033). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 254-258, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 259-261, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100%

гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 163); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 164); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 163); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 164); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию

с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 163); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 164); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 169); (ii) HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 170); или (iii) HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: (i) LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2

или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); (ii) LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); или (iii) LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) VH, содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 169); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 170); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165), и

(ii) VL, содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 169); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 170); и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность HCDR3 моноклонального

антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165), и (ii) VL, содержащую: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 171). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 172).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 171); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 172). В одном варианте осуществления молекула антитела содержит: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность VH моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 171); и (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность VL моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 172).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4237. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4237 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4237. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 235-240, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 241-245, или обе.

В еще одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела:

(i) связывается или по существу связывается с APRIL человека;

(ii) ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или

обоих);

(iii) ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих); и

(iv) связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, определенных в любой из таблиц 3-4 или 7, или в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается с мышиным APRIL или связывается с мышиным APRIL с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание с APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание с APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих), например, с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01

нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ и 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков из мономера A и мономера B, показанных в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более остатками APRIL из петли C-D (например, петли, соединяющей β-листы C и D), петли G-H (например, петли, соединяющей β-листы G и H) или обеих. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками APRIL человека в положениях 105-114 и/или или одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми) остатками мышиного APRIL из положений 96-105. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с низкой аффинностью с одним, двумя или всеми Asp129, Arg233 или His203 APRIL человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела, выбранного из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 (того же) моноклонального антитела; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью (того же) моноклонального антитела, или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 (того же) моноклонального антитела; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью (того же) моноклонального антитела; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3

аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью (того же) моноклонального антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела, выбранного из антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237; или

(ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL (того же) моноклонального антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой синтетическую молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу выделенного антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу гуманизированного антитела, например, содержащую один или более каркасных участков, полученных из последовательности каркасного участка зародышевой линии человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG антитела, например, содержащую константную область тяжелой цепи IgG, например, выбранную из IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3 или IgG4, например, IgG2 или IgG4. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG1 антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG2 антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой каппа- или лямбда-цепи.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, расположенных на границе между доменами CH2 и CH3 (например, для повышения аффинности связывания с неонатальным рецептором FcRn и/или периода полураспада молекулы антитела). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, например, одну или более (например, 2, 3, 4, 6 или все) мутаций, выбранных из T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F или любую их комбинацию, IgG1. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций в положениях 233-236 или 322 IgG1 или IgG2 человека или одну или более замен в положениях 327, 330 или 331 IgG4 человека (например, для снижения комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC)). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более (например, 2, 3, 4, 6, 7 или все) мутаций, выбранных из E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S или

любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит две вариабельные области тяжелой цепи и две вариабельные области легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой Fab, $F(ab')_2$, Fv, Fd или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

В одном варианте осуществления анти-APRIL антитело:

a) конкурирует за связывание с APRIL с молекулой антитела, содержащей определяющие комплементарность участки тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющие комплементарность участки легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 или 4237, например, представленных в таблице 1 или 5; или

b) связывается или по существу связывается с эпитопом, который полностью или частично перекрывается с эпитопом молекулы антитела, содержащей определяющие комплементарность участки тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и определяющие комплементарность участки легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3) любого из моноклональных антител 2218 (например, SEQ ID NO: 1-6 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 3-8 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419 (например, SEQ ID NO: 11-16 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13-18 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0105 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 281 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17 и 280-282 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0205 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 281 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17 и 280-282 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0206 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 285 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 и 285 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0406 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 285 в соответствии с с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 285 и 290 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0605 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 281 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17 и 280-282 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0805 (например, SEQ ID NO : 11-13, 16, 280 и 281 в соответствии с нумерацией по й Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 281 и 287 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-0806 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 285 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 285 и 287 в соответствии с нумерацией Kabat), 2419-1204 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 293 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 и 293 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-1205 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 281 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17 и 280-282 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-1210 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 314 и 315 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 282, 314 и 315 в

соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-1305 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 281 в в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17 и 280-282 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-1306 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 285 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-1310 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 314 и 315 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 282, 314 и 315 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2419-1406 (например, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 и 285 в в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 и 285 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2922 (например, SEQ ID NO: 21 и 32-36 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 33-38 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3327 (например, SEQ ID NO: 51-56 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 53-58 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3530 (например, SEQ ID NO: 61-63, 67, 45a nd 46 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 63-65, 67, 45 и 46 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3525 (например, SEQ ID NO: 44-46 и 61-63 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 44-46 и 63-65 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3125 (например, SEQ ID NO: 11 и 42-46 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 43-48 в соответствии с нумерацией по Kabat), 2621 (например, SEQ ID NO: NOS: 21-26 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 23-28 в соответствии с нумерацией по Kabat), 4035 (например, SEQ ID NO: 93-98 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 95-100 в соответствии с нумерацией по Kabat), 4035-062 (например, SEQ ID NO: 93-98 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 95-99 и 273 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3934 (например, SEQ ID NO: 103-108 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 105-110 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3833 (например, SEQ ID NO: 113-118 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 115 -120 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3631 (например, SEQ ID NO: 123-128 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 125-130 в соответствии с нумерацией по Kabat), 3732 (например, SEQ ID NO: 127 и 133-137 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 127 и 135-139 в соответствии с нумерацией Kabat), 4338 (например, SEQ ID NO: 11, 107 и 142-145 или SEQ ID NO: 11, 142, 143 и 146-148 в соответствии с нумерацией по Chothia; или SEQ ID NO: 107, 143-145 и 149-150, или SEQ ID NO: 143 и 146-150 в соответствии с нумерацией по Kabat), 4540 (например, SEQ ID NO: 116 и 154-158 в соответствии с в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 116 и 156-160 в соответствии с нумерацией по Kabat), 4540-063 (например, SEQ ID NO: 154-156, 158, 274 и 275 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 156, 158 и 274-277 в соответствии с нумерацией по Kabat), 4540-033 (т. g., SEQ ID NO: 154-156, 158, 274 и 275 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 156, 158, 159, 274, 275 и 278 в соответствии с нумерацией по Kabat), 4439 (например, SEQ ID NO: 146-148 и 266-268 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 146-148 и 269-270 в в соответствии с нумерацией по Kabat), или 4237 (например, SEQ ID NO: 163-168 в соответствии с нумерацией по Chothia или SEQ ID NO: 165-170 в соответствии с нумерацией по Kabat), например, представленных в таблице 1 или 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу синтетического антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу выделенного антитела.

В одном варианте осуществления молекула антитела конкурирует за связывание с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или более молекулами антител, которые содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который полностью или частично перекрывается с эпитопами двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более молекул антитела, которые содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула антитела, содержащая HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 или 4237, содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула антитела, содержащая HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любого из моноклональных антител 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 или 4237, представляет собой моноклональное антитело 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 или 4237.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934,

3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 или 4237. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5. Молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5, и вариабельную область легкой цепи. (VL), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1 или 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела конкурирует за связывание с APRIL человека, APRIL мыши или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ и 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ , от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено описанным в настоящем документе методом.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих), ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или оба) на BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или оба) или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL (например, APRIL человека) ингибирует или по существу ингибирует связывание домена CRD2 TACI (например, TACI человека) с APRIL (например, APRIL человека).

В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 3. В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 4. В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с APRIL человека ингибирует или по существу ингибирует связывание TACI человека с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками человеческого APRIL из таблицы 7. В одном варианте осуществления связывание молекулы антитела с человеческим APRIL ингибирует или по существу ингибирует связывание человеческого TACI с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 2 2, 23, 24, 25 или всеми остатками APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоими).

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих), например, с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ и 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ,

например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела не ингибирует или по существу не ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоими).

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, представленных в любой из таблиц 3-4 или 7, или в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с конформационным эпитопом.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, представленными в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или практически связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков из мономера A и мономера B, как показано в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более остатками в области APRIL человека, представленных в таблице 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит один или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или все остатки APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит один или более остатков APRIL из петли C-D (например, петли, соединяющей β-листы C и D), из петли G-H (например, петли, соединяющей β-листы G и H) или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками в области APRIL человека, представленных в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всех остатков APRIL человека из таблицы 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков APRIL человека из таблицы 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всеми остатками в области APRIL человека, как определено в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, содержащии или состоящим из всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки № WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или всеми остатками человеческого APRIL в положениях 105-114 и/или одним или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или все) остатками мышиного APRIL из положений 96-105. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с одним, двумя или всеми Asp129, Arg233 или His203 APRIL человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG антитела, например, содержащую константную область тяжелой цепи IgG, например, выбранную из IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3 или IgG4, например, IgG2 или IgG4. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG1 антитела. В другом варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG2 антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой каппа- или лямбда-цепи.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, расположенных на границе между доменами CH2 и CH3 (например, для повышения аффинности связывания с неонатальным рецептором FcRn и/или периода полураспада молекулы антитела). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, например, одну или более (например, 2, 3, 4, 6 или все) мутаций, выбранных из T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F или любых их комбинация, IgG1. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций в положениях 233-236 или 322 IgG1 или IgG2 человека или одну или более замен в положениях 327, 330 или 331 IgG4 человека (например, для снижения комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC)). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более (например, 2, 3, 4, 6, 7 или все) мутаций, выбранных из E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу гуманизированного антитела, например, содержащую один или более каркасных участков, полученных из последовательности каркасного участка зародышевой линии человека. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит две вариабельные области тяжелой цепи и две вариабельные области легкой цепи. В одном варианте осуществления

молекула антитела представляет собой Fab, $F(ab')_2$, Fv, Fd или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

В одном варианте осуществления молекула анти-APRIL антитела представляет собой молекулу синтетического, выделенного или гуманизированного анти-APRIL антитела, описанную в настоящем документе.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 1 или 7); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 2 или 8); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 3), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 4); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 5); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 6).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2218 (например,

SEQ ID NO: 9); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2218 (например, SEQ ID NO: 10).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 71 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 72 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2218. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2218 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2218. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 190-201, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 202-208, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 1 нМ или ниже, например, примерно 0,6 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается с мышиным APRIL или связывается с мышиным APRIL с низкой аффинностью, например, при EC50 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека), или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3

нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже , 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,74 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например , от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 0,5 нМ или ниже, например, примерно 0,22 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность G-Y-T-F-T-D-Y (SEQ ID NO: 11); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность Y-P-L-R-G-S (SEQ ID NO: 12); или HCCDR3, содержащий аминокислотную последовательность H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (SEQ ID NO: 327), где X1 представляет собой R или K; X2 представляет собой A или S; X4 представляет собой E или Q; и X14 представляет собой M или L; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), где X4 представляет собой N или T; X5 представляет собой L или R; X6 представляет собой E или A; и X7 представляет собой S или T; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16).

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность D-Y-T-I-H (SEQ ID NO: 17); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17 (SEQ ID NO: 329), где X12 представляет собой N, S или A, X13 представляет собой E, P или Q; X14 представляет собой K или S; X16 представляет собой K или Q; и X17 представляет собой D или G; или HCCDR3, содержащий аминокислотную последовательность H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), или

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (SEQ ID NO: 327), где X1 представляет собой R или K; X2 представляет собой A или S; X4 представляет собой E или Q; и X14 представляет собой M или L; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), где X4 представляет собой N или T; X5 представляет собой L или R; X6 представляет собой E или A; и X7 представляет собой S или T; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16).

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой любое из антител 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310 или 2419-1406.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже. ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 0,01 нМ или ниже, например, примерно 0,001-0,005 нМ или 0,002-0,004 нМ, например, примерно 0,001, 0,002, 0,003, 0,004 или 0,005 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается с мышиным APRIL или связывается с мышиным APRIL с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI

человека), BCMA (например, BCMA человека), или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 0,5 нМ или ниже, например, примерно 0,1-0,5 нМ или 0,2-0,4 нМ, например, примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например , от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 0,5 нМ или ниже, например, примерно 0,1-0,5 нМ или 0,2-0,4 нМ, например, примерно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 11 или 17); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 12 или 18); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3

моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 13), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 14); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 15); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 16).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 19); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2419 (например, SEQ ID NO: 20).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 73 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 74 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичны им), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2419. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 2419 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2419. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 209-214, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 215-219, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или

ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,8 нМ, примерно 0,003 нМ или примерно 0,002 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с мышиным APRIL с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 500 нМ или выше.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека), или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,74 нМ, примерно 0,4 нМ, 0,3 нМ или 0,2 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4 нМ, примерно 2 нМ, или примерно 1 нМ, или 0,5 нМ или ниже, например, примерно 0,22 нМ, примерно 1 нМ, примерно 0,7 нМ, примерно 0,3 нМ, примерно 0,2 нМ или примерно 0,1 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 11 или 17); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 12, 282, 287 или 290); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 13), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 280 или 314); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 281, 285, 293 или 315); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 16).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296 или 317); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL 2419-родственного антитела (например, SEQ ID NO: 284, 286, 295 или 316).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную

нуклеотидной последовательностью VH родственного 2419 антитела (например, SEQ ID NO: 304, 307, 308, 309, 310, 311, 313 или 319) (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей) или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью VL родственного 2419 антитела (например, SEQ ID NO: 305, 306, 312 или 318) (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула 2419-родственного антитела выбрана из антител 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310 или 2419-1406. В одном варианте осуществления 2419-родственное антитело представляет собой молекулу гуманизированного антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 209-214, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296 или 317, VL, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 215-219, 284, 286, 295 или 316, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ и 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,8 нМ, примерно 0,003 нМ или примерно 0,002 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с мышиным APRIL с низкой аффинностью, например, при EC_{50} 500 нМ или выше.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ,

например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,74 нМ, примерно 0,4 нМ, 0,3 нМ или 0,2 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4 нМ, примерно 2 нМ, или примерно 1 нМ, или 0,5 нМ или ниже, например, примерно 0,22 нМ, примерно 1 нМ, примерно 0,7 нМ, примерно 0,3 нМ, примерно 0,2 нМ или примерно 0,1 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 21 или 37); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 32 или 38); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 33), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 34); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по

меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 35); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 36).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 39); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2922 (например, SEQ ID NO: 40).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 77 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 78 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичны ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2922. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2922.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 3,3 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 50 нМ или ниже, например, примерно 31,64 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления IC50 составляет 50 нМ или ниже. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание TACI человека с BCMA человека с IC_{50} 25 нМ или ниже, например, примерно 21,96 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 51 или 57); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 52 или 58); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной

последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 53), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 54); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 55); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 56).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 59); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3327 (например, SEQ ID NO: 60).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 81 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 82 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3327. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное антитело 3327.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05

нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу не связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека), или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 3,16 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления IC_{50} составляет 50 нМ или ниже. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,35 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей

мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 93 или 99); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 94 или 100); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 95), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 97); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 101); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4035 (например, SEQ ID NO: 102).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 173 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 174 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой

моноклональное антитело 4035. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4035 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4035. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 220-227 или 262-265, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 228-234, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 0,01 нМ или ниже, например, примерно 0,001-0,002 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 3,16 нМ, или примерно 0,1-0,5 нМ, или 0,2-0,4 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или

ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,35 нМ, или примерно 0,1-0,5 нМ, или 0,1-0,2 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 93 или 99); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 94 или 273); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 95), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 97); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая

отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 225); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4035-062 (например, SEQ ID NO: 229).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 299 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 300 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4035-062.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 0,01 нМ или ниже, например, примерно 0,001-0,002 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от

0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,1-0,5 нМ или 0,2-0,4 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,1-0,5 нМ или 0,1-0,2 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность I-Y-D-V-H (SEQ ID NO: 99); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S (SEQ ID NO: 342), X12 представляет собой A или P, X13 представляет собой A или S, X14 представляет собой F или L, а X15 представляет собой I или K; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность N-W-V-D-Q-A-W-F-A-Y (SEQ ID NO: 95), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A (SEQ ID NO: 96); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность N-A-K-T-L-P-E (SEQ ID NO: 97); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность Q-H-H-Y-G-T-P-L-T (SEQ ID NO: 98).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 101 или 225; или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 102 или 229.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4035. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4035-062.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 103 или 109); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 104 или 110); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 105), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 106); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 107); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 108).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с

аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 111); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3934 (например, SEQ ID NO: 112).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 175 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 176 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3934. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3934.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или по существу связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывания APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или с обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления

молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 3,16 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,35 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 11 или 149); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 142 или 150); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 143), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 144 или 146); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 107

или 147); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 145 или 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 151); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4338 (например, SEQ ID NO: 152 или 153).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 183 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 184 или 185 (или нуклеотидной последовательностью последовательность, по существу идентичной ей), или и то, и другое.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4338. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4338.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже. ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено описанным в настоящем документе методом.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание

APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 3,16 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,35 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 163 или 169); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 164 или 170); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 165), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего:

LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 166); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 167); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 168).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 171); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4237 (например, SEQ ID NO: 172).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 188 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 189 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4237. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4237 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4237. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 235-240, VL, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в любой из SEQ ID NO: 241-245, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или менее, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или

ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено описанным здесь способом. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 3,16 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,35 нМ.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y (SEQ ID NO: 330), где X3 представляет собой S или T; X4 представляет собой I

или F; X6 представляет собой S или отсутствует; и X7 представляет собой G, D или S; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность X3-X4-X5-X6-X7-X8 (SEQ ID NO: 331), где X3 отсутствует, представляет собой N или Y; X4 представляет собой S или P, X5 представляет собой Y, L или R; X6 представляет собой D, N или R; X7 представляет собой G или S; и X8 представляет собой Y, D или S; или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (SEQ ID NO: 332), где X1 представляет собой Y, E или H; X2 отсутствует или G; X3 представляет собой Y, D или A; X4 представляет собой D, G или Y; X6 представляет собой E, отсутствует или D; X7 представляет собой D, Y, S или K; X8 представляет собой W, N или R; X9 представляет собой Y, A или G; X11 представляет собой G или D; и X12 представляет собой V или Y, или

(ii) вариабельную области легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO: 333), где X1 представляет собой R или K; X4 представляет собой E или Q; X7 представляет собой D или S; X8 представляет собой N, F, I или N; X9 представляет собой Y, A, I или D; X11 представляет собой I или T; X12 представляет собой S, N или R; X13 представляет собой F, L или S; X14 представляет собой M или I; и X15 представляет собой N или H; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность X1-A-S-N-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 334), где X1 представляет собой A, R или H; X5 представляет собой Q или L; X6 представляет собой G или E; и X7 представляет собой S, P или T; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T (SEQ ID NO: 335), где X1 представляет собой Q или L; X4 представляет собой K, R или N; X5 представляет собой E или K; X6 представляет собой V, Y, I или D; и X8 представляет собой R, W или Y.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2922 или 3327.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой

аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже или 0,1 нМ или ниже, например, от 0,1 до 50 нМ, например, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ и 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность X6-X7-Y-X9-X10-X11 (SEQ ID NO: 336), где X6 представляет собой S или отсутствует; X7 представляет собой G, D или S; X9 представляет собой Y, F, T или D; X10 представляет собой W, M, I или V; и X11 представляет собой N, H или F; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-X14-X15-K-X17 (SEQ ID NO: 337), где X1 представляет собой Y, R или W; X3 отсутствует, представляет собой N или Y; X4 представляет собой S или P, X5 представляет собой Y, L или R; X6 представляет собой D, N или R; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой Y, D или S; X9 представляет собой N, T или I; X10 представляет собой N, F или K; X13 представляет собой P, Q или E; X14 представляет собой S или K; X15 представляет собой L или F; и X17 представляет собой N, G или D; или HCCDR3, содержащий аминокислотную последовательность X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (SEQ ID NO: 332), где X1

представляет собой Y, E или H; X2 отсутствует или G; X3 представляет собой Y, D или A; X4 представляет собой D, G или Y; X6 представляет собой E, отсутствует или D; X7 представляет собой D, Y, S или K; X8 представляет собой W, N или R; X9 представляет собой Y, A или G; X11 представляет собой G или D; и X12 представляет собой V или Y, или

(ii) вариабельную области легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO: 333), где X1 представляет собой R или K; X4 представляет собой E или Q; X7 представляет собой D или S; X8 представляет собой N, F, I или N; X9 представляет собой Y, A, I или D; X11 представляет собой I или T; X12 представляет собой S, N или R; X13 представляет собой F, L или S; X14 представляет собой M или I; и X15 представляет собой N или H; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность X1-A-S-N-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 334), где X1 представляет собой A, R или H; X5 представляет собой Q или L; X6 представляет собой G или E; и X7 представляет собой S, P или T; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T (SEQ ID NO: 335), где X1 представляет собой Q или L; X4 представляет собой K, R или N; X5 представляет собой E или K; X6 представляет собой V, Y, I или D; и X8 представляет собой R, W или Y.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой любое из моноклональных антител 2218, 2419, 2922 или 3327. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2218, 2419, 2922 или 3327.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, при EC50 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте

осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ и 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ , от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 61 или 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 62 или 65); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального

антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 67); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 66); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3530 (например, SEQ ID NO: 70).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 83 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированной нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 84 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3530. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3530.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, APRIL мыши или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,7 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже. ниже, 9 нМ или ниже 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже , 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4,95 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих) с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,68 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 61 или 64); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 62 или 65); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 63), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 66); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3525 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную

нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 83 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 80 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обЕ.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3525. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3525.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, APRIL мыши или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже. ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже, или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,5 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже, или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или меньше, например, 40 нМ или меньше, 30 нМ или меньше, 20 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, 9 нМ или меньше, 8 нМ или меньше, 7 нМ или меньше, 6 нМ или меньше, 5 нМ или меньше, 4 нМ или ниже, 3 нМ

или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4,05 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих) с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,85 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 из моноклональное антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 113 или 119); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 114 или 120); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 115), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более

чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 117); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 118).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 121); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3833 (например, SEQ ID NO: 122).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 177 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 178 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3833. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 3833 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3833. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 246- 250, VL, содержащей аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 251-253, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, APRIL мыши или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от

0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,5 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже , 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4,05 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих) с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1

нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,85 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 123 или 129); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 124 или 130); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 125), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 126); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 128).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 131); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая

отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3631 (например, SEQ ID NO: 132).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 179 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 180 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3631. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3631.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, APRIL мыши или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже. ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,5 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже. ниже, 9 нМ или ниже 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими. В одном варианте

осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4,05 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих) с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,85 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 133 или 138); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 134 или 139); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO:

135), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 136); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 127); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 137).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 140); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3732 (например, SEQ ID NO: 141).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 181 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 182 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3732. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3732.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, APRIL мыши или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже,

например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,5 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже , 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или меньше, например, от 0,001 нМ до 100 нМ, например, от 0,001 нМ до 50 нМ, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ и 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека), или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоих) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4,05 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоих) с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50

нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,85 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 154 или 159); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 155 или 160); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 116); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 157); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540 (например,

SEQ ID NO: 161); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540 (например, SEQ ID NO: 162).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 186 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 187 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4540 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4540. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 254-258, VL, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 259-261, или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 154 или 276); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 155 или 277); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка

от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 258); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540-063 (например, SEQ ID NO: 261).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 301 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 302 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540-063.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 154 или 159); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 155 или 278); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 156), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи

содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 274); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 275); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 256); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4540-033 (например, SEQ ID NO: 261).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 303 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 302 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где VH содержит один, два или все из следующего: HCDR1 содержащий аминокислотную последовательность D-Y-Y-X4-N (SEQ ID NO: 343), где X4 представляет собой I или M; HCDR2, содержащая аминокислотную последовательность W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G, где X12 представляет собой N или A, X13 представляет собой E или Q, X15 представляет собой F или L, и X16 представляет собой K или Q (SEQ ID NO: 344); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность G-D-S-G-R-A-M-D-Y (SEQ ID NO: 156), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где VL содержит один, два или все из следующего: LCDR1 содержащий аминокислотную последовательность X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A, где X1 представляет собой K или Q (SEQ ID NO: 345); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность Y-T-S-T-L-X6-X7, где X6 представляет собой Q или E, и X7 представляет собой S или T (SEQ ID NO: 346); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность L-Q-Y-D-N-L-L-T (SEQ ID NO: 158).

В еще одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где VH содержит один, два или все из следующего: HCDR1 содержащий аминокислотную последовательность G-Y-T-F-A-D-Y (SEQ ID NO: 154); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность F-P-G-S-G-S (SEQ ID NO: 155); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность G-D-S-G-R-A-M-D-Y (SEQ ID NO: 156), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где VL содержит один, два или все из следующего: LCDR1 содержащий аминокислотную последовательность X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A, где X1 представляет собой K или Q (SEQ ID NO: 345); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность Y-T-S-T-L-X6-X7 (SEQ ID NO: 346), где X6 представляет собой Q или E, и X7 представляет собой S или T; или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность L-Q-Y-D-N-L-L-T (SEQ ID NO: 158).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 161, 256 или 258; или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 162 или 261.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540. В другом варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540-063. В еще одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4540-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека, APRIL мыши или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу

связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, или 0,1 нМ или ниже, например, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 2,5 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL мыши с EC_{50}, равной 100 нМ или ниже, например, 80 нМ или ниже, 60 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже или 0,1 нМ или ниже, например, от 0,1 нМ до 20 нМ, например, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека), BCMA (например, BCMA человека) или обоими.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоих) с TACI (например, TACI человека, TACI мыши или обоими) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ и 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 5 нМ или ниже, например, примерно 4,05 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или существенно ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека, APRIL мыши или обоими) с BCMA (например, BCMA человека, BCMA мыши или обоими) с IC_{50}, равной 200 нМ или ниже, 150 нМ или ниже, 100 нМ или ниже, 50 нМ или ниже, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как

определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с BCMA человека с IC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,85 нМ.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 21 или 27); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 22 или 28); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 23), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 24); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 25); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 26).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 29); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных

остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 2621 (например, SEQ ID NO: 30).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 75 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 76 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или оба.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 2621. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 2621.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, равной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 1 нМ или ниже, например, примерно 0,7 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено описанным в настоящем документе методом.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или существенно ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека). В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула

антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} примерно 1 нМ или ниже.

В одном варианте осуществления молекула антитела не ингибирует или по существу не ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с BCMA (например, BCMA человека).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 из моноклональное антитело 3125 (например, SEQ ID NO: 11 или 47); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитело 3125 (например, SEQ ID NO: 42 или 48); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 43), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VH), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 44); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 45); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 46).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 3125 (например,

SEQ ID NO: 49); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 3125 (например, SEQ ID NO: 50).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 79 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 80 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 3125. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 3125.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с APRIL человека с EC_{50}, раной 20 нМ или ниже, например, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже. ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже, 0,01 нМ или ниже, 0,005 нМ или ниже, 0,002 нМ или ниже или 0,001 нМ или ниже, например, от 0,001 нМ до 20 нМ, например, от 0,01 нМ до 20 нМ , от 0,1 нМ до 20 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,5 нМ до 5 нМ, от 1 нМ до 5 нМ, от 0,001 нМ до 0,1 нМ, от 0,001 нМ до 0,01 нМ, от 0,001 нМ до 0,005 нМ, от 0,01 нМ до 0,05 нМ или от 0,01 нМ до 0,1 нМ, например, как определено методом, описанным здесь. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается с APRIL человека с EC_{50} 20 нМ или ниже, например, примерно 13 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не связывается или связывается с APRIL мыши с низкой аффинностью, например, с EC_{50} 1000 нМ или выше, например, 2000 нМ или выше, например, как определено методом, описанным здесь.

В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека). В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с TACI (например, TACI человека) с IC_{50}, равной 50 нМ или ниже, например, 40 нМ или ниже, 30 нМ или ниже, 20 нМ или ниже, 10 нМ или ниже, 9 нМ или ниже, 8 нМ или ниже, 7 нМ или ниже, 6 нМ или ниже, 5 нМ или ниже, 4 нМ или ниже, 3 нМ или ниже, 2 нМ или ниже, 1 нМ или ниже, 0,8 нМ или ниже, 0,6 нМ или ниже, 0,4 нМ или ниже, 0,2 нМ или ниже, 0,1 нМ или ниже, 0,05 нМ или ниже, 0,02 нМ или ниже или 0,01 нМ или ниже, например, от 0,01 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 50 нМ, от 0,1 нМ до 25 нМ, от 0,1 нМ до 10 нМ, от 0,1 нМ до 5 нМ, от 0,1 нМ до 1 нМ, от 0,1 нМ до 0,5 нМ, от от 0,5 нМ до 5 нМ или от 1 нМ до 5 нМ, например, как

определено описанным здесь способом. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует связывание APRIL человека с TACI человека с IC_{50} 150 нМ или ниже, например, примерно 112,97 нМ. В одном варианте осуществления молекула антитела не ингибирует или существенно не ингибирует связывание APRIL (например, APRIL человека) с BCMA (например, BCMA человека).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит:

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), где вариабельная область тяжелой цепи содержит три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), где вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два или все из следующего: HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR1 моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 266 или 269); HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR2 моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 267 или 270); или HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью HCDR3 моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 268), и

(ii) вариабельную область легкой цепи (VL), где вариабельная область легкой цепи содержит три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где вариабельная область легкой цепи содержит один, два или все из следующего: LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR1 моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 146); LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR2 моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 147); или LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2 или 3 аминокислотных остатка от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью LCDR3 моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 148).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит одно или оба из следующего: (i) VH, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VH моноклонального антитела 4439 (например,

SEQ ID NO: 271); или (ii) VL, содержащую аминокислотную последовательность, которая отличается не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков от или имеет по меньшей мере 85, 90, 95, 99 или 100% гомологию с аминокислотной последовательностью VL моноклонального антитела 4439 (например, SEQ ID NO: 272).

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодированную нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 297 (или нуклеотидной последовательностью, по существу идентичной ей), или VL, кодированной нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 298 (или нуклеотидной последовательностью по существу идентичной ей), или обе.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой моноклональное антитело 4439. В одном варианте осуществления моноклональное антитело 4439 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело 4439.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, представленными в любой из таблиц 3-4 или 7, или таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, представленными в таблице 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков человеческого APRIL из таблицы 3. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков из мономера A и мономера B, как показано в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более остатками в области APRIL человека, представленными в таблице 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или всех остатков человеческого APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков человеческого APRIL из таблицы 4. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или

практически связывается с эпитопом, который содержит один или более остатков APRIL из петли C-D (например, петли, соединяющей β-листы C и D), петли G-H (например, петли, соединяющей β-листы G и H), или оба.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всеми остатками в области APRIL человека, представленными в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или всех остатков APRIL человека из таблицы 7. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, который содержит или состоит из всех остатков APRIL человека из таблицы 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с одним или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более остатками в области APRIL человека, представленными в таблице 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит или состоит из одного или более, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 , 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO 2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который перекрывается с эпитопом, содержащим или состоящим из всех остатков APRIL человека из таблицы 8 в публикации международной заявки WO2017/091683. В одном варианте осуществления молекула антитела связывается или по существу связывается с эпитопом, который содержит остатки APRIL из двух мономеров, например, один или более остатков из мономера A и мономера B, как показано в таблице 8 в публикации международной заявки № WO2017/091683.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG антитела, например, содержащую константную область тяжелой цепи IgG, например, выбранную из IgG1, IgG2 (например, IgG2a), IgG3 или IgG4, например, IgG2 или IgG4. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG1 антитела. В другом варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу IgG2 антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит константную область легкой каппа- или лямбда-цепи.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит Fc-область. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, расположенных на границе между доменами CH2 и CH3 (например, для повышения аффинности связывания с неонатальным рецептором FcRn и/или периода полураспада молекулы антитела). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций, например, одну или более (например, 2, 3, 4, 6 или все) мутаций, выбранных из T250Q, M252Y, S254T, T256E,

M428L, H433K, N434F или любую их комбинацию, IgG1. В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более мутаций в положениях 233-236 или 322 IgG1 или IgG2 человека или одну или более замен в положениях 327, 330 или 331 IgG4 человека (например, для снижения комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC)). В одном варианте осуществления Fc-область содержит одну или более (например, 2, 3, 4, 6, 7 или все) мутаций, выбранных из E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу гуманизированного антитела, например, представленного в таблице 5, например, содержащую один или более каркасных участков, полученных из последовательности каркасного участка зародышевой линии человека.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит две вариабельные области тяжелой цепи и две вариабельные области легкой цепи. В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой Fab, $F(ab')_2$, Fv, Fd или одноцепочечный фрагмент Fv (scFv).

Модели на животных

Молекулы антител, описанные в настоящем документе, можно оценить in vivo, например, с использованием различных моделей на животных. Например, модель на животных можно использовать для определения эффективности молекулы антитела, описанной в настоящем документе, в отношении ингибирования APRIL и/или лечения или профилактики расстройства, описанного в настоящем документе, например, IgA-нефропатии. Также модели на животных можно использовать, например, для исследования побочных эффектов, измерения концентрации молекул антитела in situ, демонстрации корреляций между функцией APRIL и расстройством, описанным здесь (например, нефропатии IgA).

Примеры животных моделей IgA-нефропатии, которые можно использовать для оценки молекулы антитела, описанного в настоящем документе, включают, не ограничиваясь этим, модель спонтанного IgA-нефрита на мышах ddY (Imai et al., Kidney Int., 1985; 27(5):756- 761); мышиная модель, использующая инертные белки или распространенный вирусный патоген в качестве индуцирующего антигена (Emancipator et al., Curr. Protoc. Immunol., 2001 May; Chapter 15: Unit 15.11), крысиная модель с использованием неинфекционных белковых антигенов (Emancipator et al., Curr. Protoc. Immunol., 2001 May, Chapter 15: Unit 15.11); мышиная модель хронической нефропатии, ассоциированной с иммунокомплексом IgA (Montinaro et al., Nephrol. Dial. Transplant., 1995; 10(11): 2035-2042); мышь Gne M712T в качестве модели гломерулопатии человека (Kakani et al., Am. J. Pathol., 2012; 180(4):1431-1440); модель IgA-нефропатии на мышах со слитым белком MBP-20-пептид (Zhang et al., Anat. Rec. (Hoboken). 2010; 293(10): 1729-1737); и мышиная модель иммунокомплексного нефрита IgA (Rifai et al., J. Exp. Med., 1979; 150(5):1161-1173). Другие животные модели IgA-нефропатии описаны, например, в публикацихя Tomino et al., J. Nephrol. 2008; 21(4):463-467; Endo Ren. Fail., 1997; 19(3):347-

371; и Rifai, Kidney Int., 1987; 31(1):1-7.

В данной области также известны иллюстративные животные модели других расстройств, описанных в настоящем документе. Примерные типы животных, которые можно использовать для оценки молекул антител, описанных здесь, включают, не ограничиваясь жтим, мышей, крыс, кроликов, морских свинок и обезьян.

Фармацевтические композиции и наборы

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композициям, например, фармацевтически приемлемым композициям, которые включают молекулу антитела, описанную в настоящем документе (например, молекулу гуманизированного антитела, описанную в настоящем документе), формулированную вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В рамках настоящего изобретения, термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, изотонические средства и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Носитель может подходить для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, ректального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, примерно 5%, например, менее чем примерно 4%, 3%, 2% или 1% молекул антитела в фармацевтической композиции находится в виде агрегатов. В других вариантах осуществления по меньшей мере примерно 95%, например, по меньшей мере примерно 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% или более молекул антитела в фармацевтической композиции находится в виде мономеров. В некоторых вариантах осуществления уровень агрегатов или мономеров определяют с помощью хроматографии, например, высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HP-SEC).

Композиции, раскрытые в настоящем документе, могут находиться в различных формах. К ним относятся, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, липосомы и суппозитории. Подходящая форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Типичные подходящие композиции находятся в форме растворов для инъекций или инфузий. Одним подходящим способом введения является парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутрибрюшинный, внутримышечный). В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят внутримышечной или подкожной инъекцией.

Выражение «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», используемые здесь, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, интракапсульные, интраорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные,

субарахноидальные, интраспинальные, эпидуральные и интрастернальные инъекции и инфузии.

Терапевтические композиции обычно должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть приготовлена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для обеспечения высокой концентрации антител. Стерильные растворы для инъекций можно приготовить включением активного соединения (т. е. антитела или фрагмента антитела) в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят включением активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть достигнуто включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например моностеаратных солей и желатина.

Молекулы антитела, описанные здесь, можно вводить различными способами. Некоторые из них известны в данной области, и для многих терапевтических, профилактических или диагностических применений подходящим путем/способом введения является внутривенная инъекция или инфузия. Например, молекулы антител можно вводить внутривенной инфузией со скоростью ниже 10 мг/мин; предпочтительно ниже или равной 5 мг/мин для достижения дозы примерно от 1 до 100 мг/м^2, предпочтительно примерно от 5 до 50 мг/м^2, примерно от 7 до 25 мг/м^2 и более предпочтительно примерно 10 мг/м^2. Как будет понятно специалистам в данной области, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от желаемых результатов. В некоторых вариантах осуществления активное соединение может быть формулировано с носителем, который защитит соединение от быстрого высвобождения, таким как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биодеградируемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Многие способы приготовления таких составов запатентованы или общеизвестны специалистам в данной области. См., например, системы для доставки лекарственных препаратов с замедленным и контролируемым высвобождением, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

В некоторых вариантах осуществления молекулу антитела можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым съедобным носителем. Молекула антитела (и, при желании, другие ингредиенты) также может быть заключена в твердую или мягкую желатиновую капсулу, спрессована в таблетки или включена непосредственно в рацион субъекта. Для перорального терапевтического введения молекула антитела может быть включена в эксципиенты и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и т.п. Для введения молекулы антитела путем введения, отличного от парентерального, может быть необходимо покрыть соединение или совместно ввести соединение с материалом для предотвращения его инактивации. Терапевтические, профилактические или диагностические композиции также можно вводить с помощью медицинских устройств, и некоторые из них известны в данной области техники.

Режимы дозирования корректируются для обеспечения желаемого ответа (например, терапевтического, профилактического или диагностического ответа). Например, можно вводить препарат в виде одного болюса, можно вводить несколько разделенных доз во времени, или дозу можно пропорционально снизить или или повысить в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно преимущественно формулировать композиции для парентерального введения в виде разовой лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. В рамках настоящего изобретения, разовая лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для субъектов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация разовых лекарственных форм диктуется и непосредственно зависит от (a) уникальных характеристик молекулы антитела и конкретного терапевтического, профилактического или диагностического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, имеющихся в области составления композиций такой молекулы антитела для лечения чувствительности у субъектов.

Примерный, не ограничивающий диапазон терапевтически, профилактически или диагностически эффективного количества молекулы антитела составляет примерно 0,1-50 мг/кг массы тела субъекта, например, примерно 0,1-30 мг/кг, например, приблизительно 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10 или 1-3 мг/кг, например, примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 , 20, 30, 40 или 50 мг/кг. Молекулу антитела можно вводить внутривенной инфузией со скоростью ниже 10 мг/мин, например, ниже или равной 5 мг/мин, до достижения дозы примерно от 1 до 100 мг/м^2, например, примерно от 5 до 50 мг/м^2, примерно от 7 до 25 мг/м^2, например, примерно 10 мг/м^2. Следует отметить, что значения дозирования могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться во времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным решением лица, проводящего введение или

контролирующего введение композиций, и что диапазоны дозировок, указанные в настоящем документе, являются примерными, и не предназначены для ограничения объема или применения заявленных композиций.

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут включать «терапевтически эффективное количество», «профилактически эффективное количество» или «диагностически эффективное количество» молекулы антитела, описанного в настоящем документе.

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество молекулы антитела может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела субъекта, а также способность антитела или фрагмента антитела вызывать желаемый ответ у субъекта. Терапевтически эффективным количеством также является такое количество, при котором любой токсический или вредный эффект молекулы антитела перевешивается терапевтически полезными эффектами. «Терапевтически эффективная доза» обычно ингибирует оцениваемый параметр по меньшей мере примерно на 20%, например, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 60% или по меньшей мере примерно на 80% по сравнению с субъектами, которые не подвергались лечению. Оцениваемым параметром может быть, например, гематурия, окрашенная моча, пенистая моча, боль, припухлость (отек) рук и ног или высокое кровяное давление. Способность молекулы антитела ингибировать измеряемый параметр можно оценить на модельной системе на животных для прогнозирования эффективности лечения или профилактики IgA-нефропатии. Альтернативно, это свойство композиции можно оценить, исследуя способность молекулы антитела ингибировать APRIL, например, с использованием анализа in vitro.

«Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата. Как правило, поскольку профилактическая доза используется у субъектов до или на более ранней стадии заболевания, то профилактически эффективное количество будет меньше, чем терапевтически эффективное количество.

«Диагностически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого диагностического результата. Как правило, диагностически эффективное количество представляет собой такое количество, при котором расстройство, например, расстройство, описанное в настоящем документе, например IgA-нефропатия, может быть диагностировано in vitro, ex vivo или in vivo.

Также настоящее изобретение относится к набору, который содержит молекулу антитела, описанную в настоящем документе. Набор может включать один или более других элементов, в том числе: инструкции по применению; другие реагенты, например, метку, терапевтический агент или агент, пригодный для хелатирования или иного

связывания молекулы антитела с меткой или терапевтическим агентом, или радиозащитная композиция; устройства или другие материалы для подготовки молекулы антитела к введению; фармацевтически приемлемые носители; и устройства или другие материалы для введения субъекту.

Нуклеиновые кислоты

Настоящее изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, содержащим нуклеотидные последовательности, которые кодируют молекулы антител (например, вариабельные области тяжелой и легкой цепи и CDR молекул антител), описанные в настоящем документе.

Например, в настоящем изобретении представлены первая и вторая нуклеиновые кислоты, кодирующие вариабельные области тяжелой и легкой цепей, соответственно, молекулы антитела, выбранные из одной или более молекул антител, раскрытых в настоящем документе, например, молекула антитела из таблицы 1 или 5, или фрагмент молекулы антитела, например, вариабельные области из таблицы 2. Нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую любую из аминокислотных последовательностей, приведенных в таблицах в настоящем документе, или последовательность, по существу идентичную им (например, последовательность по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную им или отличающуюся не более чем на 3, 6, 15, 30 или 45 нуклеотидов от последовательностей, приведенных в таблицах в настоящем документе).

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один, два или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в таблицах в настоящем документе, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну или более замен, например, консервативных замен). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один, два или три CDR из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, приведенную в таблицах в настоящем документе, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну или более замен, например, консервативных замен). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один, два, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельных областей тяжелой и легкой цепи, имеющих аминокислотную последовательность, представленную в таблицах в настоящем документе, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или имеющую одну или более замен, например, консервативных замен).

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один, два или три CDR из вариабельной области тяжелой цепи, имеющей нуклеотидную последовательность, представленную в таблице 2, последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере, примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или способную к гибридизации в жестких условиях, описанных здесь). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один, два или три CDR из вариабельной области легкой цепи, имеющей нуклеотидную последовательность, представленную в таблице 2, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или способную к гибридизации в жестких условиях, описанных здесь). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один, два, три, четыре, пять или шесть CDR из вариабельных областей тяжелой и легкой цепи, имеющих нуклеотидную последовательность, представленную в таблице 2, или последовательность по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или способную к гибридизации в жестких условиях, описанных здесь).

В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит нуклеотидную последовательность, представленную в таблице 2, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей, и/или способную к гибридизации в жестких условиях, описанных здесь). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит участок нуклеотидной последовательности, представленной в таблице 2, или последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или способную к гибридизации в жестких условиях, описанных здесь). Участок может кодировать, например, вариабельную область (например, VH или VL); один, два или три или более CDR; или один, два, три или четыре или более каркасных участков.

Нуклеиновые кислоты, описанные здесь, включают дезоксирибонуклеотиды или рибонуклеотиды или их аналоги. Полинуклеотид может быть одноцепочечным или двухцепочечным, и, если он одноцепочечный, то он может представлять собой кодирующую цепь или некодирующую (антисмысловую) цепь. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов. Нуклеотидная последовательность может прерываться ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, посредством конъюгации с метящим компонентом. Нуклеиновая кислота может представлять собой рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотид геномного происхождения, кДНК, полусинтетического

или синтетического происхождения, который либо не встречается в природе, либо связан с другим полинуклеотидом в неприродном расположении.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам и векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, описанные в настоящем документе. Нуклеиновые кислоты могут находиться в одном векторе или отдельных векторах, присутствующих в одной и той же клетке-хозяине или в отдельной клетке-хозяине, как более подробно описано ниже.

Векторы

Кроме того, настоящее изобретение относится к векторам, которые содержат нуклеотидные последовательности, кодирующие молекулу антитела, описанную в настоящем документе.

В одном варианте осуществления вектор содержит нуклеотид, кодирующий молекулу антитела, описанную в настоящем документе, например, как представлено в таблице 1 или 5. В другом варианте осуществления вектор содержит нуклеотидную последовательность, описанную в настоящем документе, например, в таблице 2. Векторы включают, не ограничиваясь этим, вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную хромосому дрожжей (YAC).

Могут быть использованы многочисленные векторные системы. Например, в одной группе векторов используются ДНК-элементы, полученные из вирусов животных, например, таких как вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус коровьей оспы, бакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другой группе векторов используются РНК-элементы, полученные из РНК-вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного лошадиного энцефалита и флавивирусы.

Кроме того, клетки, которые стабильно интегрировали ДНК в их хромосомы, могут быть селектированы введением одного или более маркеров, позволяющих проводить селекцию трансфектированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать, например, прототропию ауксотрофному хозяину, устойчивость к биоцидам (например, антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь, и т.п. Селектируемый маркерный ген может быть либо непосредственно связан с последовательностями ДНК, подлежащими экспрессии, либо введен в ту же клетку путем котрансформации. Дополнительные элементы также могут быть необходимы для оптимального синтеза мРНК. Такие элементы могут включать сигналы сплайсинга, а также промоторы, энхансеры транскрипции и сигналы терминации.

Как только экспрессионный вектор или последовательность ДНК, содержащие конструкции, были подготовлены для экспрессии, экспрессионные векторы могут быть трансфектированы или введены в соответствующую клетку-хозяин. Для достижения этого могут быть использованы различные методы, например, такие как слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция на основе липидов или другие традиционные

методы. В случае слияния протопластов клетки выращивают в среде и проверяют на соответствующую активность.

Методы и условия для культивирования полученных трансфектированных клеток и выделения продуцированной молекулы антитела известны специалистам в данной области и могут варьироваться или оптимизироваться в зависимости от используемого специфического экспрессионного вектора и клетки-хозяина млекопитающего на основе настоящего описания.

Клетки

Настоящее изобретение также относится к клеткам (например, клеткам-хозяевам), содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу антитела, описанную в настоящем документе. Например, клетки-хозяева могут содержать молекулу нуклеиновой кислоты, имеющую нуклеотидную последовательность, приведенную в таблице 2, последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность, по меньшей мере примерно на 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей и/или способную к гибридизации в жестких условиях, описанных в настоящем документе), или участок одной из указанных нуклеиновых кислот. Кроме того, клетки-хозяева могут содержать молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую аминокислотную последовательность из таблицы 1 или 5, последовательность, по существу гомологичную ей (например, последовательность по меньшей мере примерно на 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более идентичную ей), или участок одной из указанных последовательностей.

В некоторых вариантах осуществления клетки-хозяева генетически сконструированы таким образом, чтобы они содержали нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулу антитела, описанную в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления клетки-хозяева генетически сконструированы с использованием экспрессионной кассеты. Выражение «экспрессионная кассета» относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны оказывать влияние на экспрессию гена у хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут включать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них, и сигнал терминации. Также могут использоваться дополнительные факторы, необходимые или пригодные для осуществления экспрессии, например, такие как индуцибельный промотор.

В описании также представлены клетки-хозяева, содержащие векторы, описанные в настоящем документе.

Клетка может представлять собой, не ограничиваясь этим, эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомого или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают, не ограничиваясь этим, клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают, не ограничиваясь этим, клетки Sf9. В одном варианте осуществления клетка (например, клетка-хозяин) представляет собой выделенную клетку.

Применение молекул антител

Молекулы антител, раскрытые в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, обладают терапевтической, профилактической и/или диагностической применимостью in vitro, ex vivo и in vivo.

В одном варианте осуществления молекула антитела снижает (например, ингибирует, блокирует или нейтрализует) одну или более биологических активностей APRIL. Например, эти молекулы антител можно вводить в клетки в культуре, in vitro или ex vivo, или субъекту, например, человеку, например, in vivo, для снижения (например, ингибирования, блокирования или нейтрализации) одной или более биологических активностей APRIL. В одном варианте осуществления молекула антитела ингибирует или по существу ингибирует связывание APRIL, например, APRIL человека, с TACI, BCMA или обоими. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или диагностики расстройства, например, расстройства, описанного в настоящем документе (например, IgA-нефропатии (IgAN) или расстройства, ассоциированного с IgAN (например, хронической болезни почек на поздней стадии (CKD)), посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпуры Шенлейна-Геноха (HSP) или кожного васкулита, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулита, IgA-дерматита (например, герпетиформного IgA-дерматита, IgA-зависимого буллезного дерматоза), IgM-опосредованной нейропатии (например, анти-MAG периферической нейропатии или IgM-опосредованной нейропатии, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемии Вальденстрема (WM) или волчаночного нефрита) у субъекта, включающему введение субъекту молекулы антитела, описанной в настоящем документе, таким образом, что расстройство лечится, профилактируется или диагностируется. Например, настоящее изобретение относится к способу, включающему приведение в контакт молекулы антитела, описанной в настоящем документе, с клетками в культуре, т.е. in vitro или ex vivo, или введение молекулы антитела, описанного в настоящем документе, субъекту, например, in vivo, для лечения, профилактики или диагностики расстройства, например, расстройства, ассоциированного с APRIL (например, IgA-нефропатии (IgAN) или расстройства, ассоциированного с IgAN (например, хронической болезни почек на поздней стадии (CKD)), посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпуры Шенлейна-Геноха (HSP) или кожного васкулита, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулита, IgA-дерматита (например, герпетиформного IgA-дерматита, IgA-зависимого буллезного дерматоза), IgM-опосредованной нейропатии (например, анти-MAG периферической нейропатии или IgM-опосредованной нейропатии, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемии Вальденстрема (WM) или волчаночного нефрита).

В рамках настоящего изобретения, термин «субъект» включает человека и животных, отличных от человека. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, например, пациента-человека, страдающего расстройством, описанным в настоящем документе (например, IgA-нефропатией (IgAN) или расстройством, ассоциированным с IgAN (например, хронической болезнью почек на

поздней стадии (CKD)), посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпурой Шенлейна-Геноха (HSP) или кожным васкулитом, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулитом, IgA-дерматитом (например, герпетиформным IgA-дерматитом, IgA-зависимым буллезным дерматозом), IgM-опосредованной нейропатией (например, анти-MAG периферической нейропатией или IgM-опосредованной нейропатией, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемией Вальденстрема (WM) или волчаночным нефритом). Термин «животные, отличные от человека» включает млекопитающих и животных, не относящихся к млекопитающим, таким как приматы, отличные от человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Способы и композиции, описанные в настоящем документе, подходят для лечения пациентов-людей с расстройством, описанным в настоящем документе (например, IgA-нефропатией (IgAN) или расстройством, ассоциированным с IgAN (например, хронической болезнью почек на поздней стадии (CKD)), посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпурой Шенлейна-Геноха (HSP) или кожным васкулитом, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулитом, IgA-дерматитом (например, герпетиформным IgA-дерматитом, IgA-зависимым буллезным дерматозом), IgM-опосредованной нейропатией (например, анти-MAG периферической нейропатией или IgM-опосредованной нейропатией, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемией Вальденстрема (WM) или волчаночным нефритом).

Пациенты с расстройством, описанным здесь (например, IgA-нефропатией (IgAN) или расстройством, ассоциированным с IgAN (например, хронической болезнью почек на поздней стадии (CKD)), посттрансплантационной IgAN, IgAN у детей, пурпурой Шенлейна-Геноха (HSP) или кожным васкулитом, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулитом, IgA-дерматитом (например, герпетиформным IgA-дерматитом, IgA-зависимым буллезным дерматозом), IgM-опосредованной нейропатией (например, анти-MAG периферической нейропатией или IgM-опосредованной нейропатией, ассоциированной с анти-GM1 антителами), макроглобулинемией Вальденстрема (WM) или волчаночным нефритом) включает пациентов, у которых развилось заболевание, но они представляют собой (по меньшей мере, временно) пациентов без проявления симптомов, пациентов, у которых проявляются симптомы расстройства, или пациентов, имеющих расстройство, связанное или ассоциированное с расстройством.

Методы лечения или профилактики заболеваний

Молекулы антител, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения или профилактики расстройств, ассоциированных с APRIL, или его симптомов.

Типичные расстройства или патологические состояния, которые могут быть ассоциированы с APRIL, включают, не ограничиваясь этим, IgA-нефропатию (IgAN) или расстройство, ассоциированное с IgAN (например, хроническую болезнь почек на поздней стадии (CKD), посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей, пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP) или кожный васкулит, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), диабетическую нефропатию, IgM-опосредованную нейропатию (например, анти-MAG

периферическую нейропатию или IgM-опосредованную нейропатию, ассоциированную с анти-GM1 антителами), рак (например, рак крови (например, В-клеточную неходжкинскую лимфому, хронический лимфолейкоз, лимфому Ходжкина, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфоплазмоцитарную лимфому) или солидные опухоли (например, колоректальный рак, рак молочной железы (например, карцинома молочной железы), рак пищевода (например, аденокарцинома пищевода), рак головного мозга (например, глиобластома) и рак почки (например, почечно-клеточная карцинома)), иммунопролиферативные расстройства (например, моноклональная IgA гипергаммаглобулинемия), васкулит (например, почечный васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха (IgA-ассоциированный васкулит) и постстрептококковый гломерулонефрит), аутоиммунные заболевания (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, IgA-дерматит (например, герпетиформный IgA-дерматит, линейный IgA-зависимый буллезный дерматит/линейный иммуноглобулин А-зависимый дерматоз (IgA) и IgA-опосредованный приобретенный буллезный эпидермолиз), IgA-зависимую пузырчатку, целиакию и алкогольный цирроз печени. В одном варианте осуществления расстройство ассоциировано с аберрантной экспрессией IgA. В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения субъекта, страдающего расстройством, описанным здесь, или субъекта с риском развития расстройства, описанного здесь.

В одном варианте осуществления расстройство, ассоциированное с APRIL, представляет собой IgA-нефропатию (IgAN) или расстройство, ассоциированное с IgAN (например, хроническая болезнь почек на поздней стадии (CKD), посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей, пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP) или кожный васкулит, IgAN с серповидным гломерулонефритом (GN)), IgA-васкулит, IgA-дерматит (например, герпетиформный IgA-дерматит, IgA-зависимый буллезный дерматоз), IgM-опосредованную нейропатию (например, анти-MAG периферическую нейропатию или IgM-опосредованную нейропатию, ассоциированную с анти-GM1 антителами), макроглобулинемию Вальденстрема (WM) или волчаночный нефрит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию у субъекта с хронической болезнью почек на поздней стадии (CKD) (eGFR $\geq$ 30 или 45). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой посттрансплантационную IgA-нефропатию. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию у детей. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха или кожный васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-нефропатию у субъекта с серповидным гломерулонефритом (GN). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-васкулит. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-зависимый буллезный дерматоз. В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgA-дерматит (например, герпетиформный IgA-дерматит, IgA-

зависимый буллезный дерматоз). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой IgM-опосредованную нейропатию (например, анти-MAG периферическую нейропатию или IgM-опосредованную нейропатию, ассоциированную с анти-GM1 антителами). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM). В одном варианте осуществления расстройство представляет собой волчаночный нефрит.

Молекулы антител, описанные в настоящем документе, обычно вводят с частотой, которая поддерживает терапевтически эффективный уровень молекул антител в организме пациента до тех пор, до выздоровления пациента. Например, молекулы антител можно вводить с частотой, при которой достигается концентрация в сыворотке, достаточная для связывания каждой молекулы APRIL по меньшей мере примерно 1, 2, 5, 10, 20, 30 или 40 молекул антител. В одном варианте осуществления молекулы антител вводят один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней, один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 недель или один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев.

Способы введения различных молекул антител известны в данной области и описаны ниже. Подходящие дозы используемых молекул антител будут зависеть от возраста и веса субъекта и конкретного используемого лекарственного средства.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту (например, человеку) внутривенно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в дозе от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг, например, от 0,2 мг/кг до 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 10 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг, от 1 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 1 мг/кг до 2 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 1 мг/кг и 3 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг или от 1 мг/кг до 5 мг/кг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в фиксированной дозе от 10 мг до 1000 мг, например, от 10 мг до 500 мг, от 10 мг до 250 мг, от 10 мг до 150 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 250 мг до 500 мг, от 150 мг до 500 мг, от 100 мг до 500 мг, от 50 мг до 500 мг, от 25 мг до 250 мг, от 50 мг до 150 мг мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 150 мг, от 100 мг до 200 мг или от 150 мг до 250 мг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в дозе примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 400 мг, примерно 600 мг, примерно 800 мг, или примерно 1000 мг, или примерно 1200 мг, например, подкожно. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту подкожно в дозе примерно 200 мг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту подкожно в дозе примерно 400 мг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту подкожно в дозе примерно 600 мг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту подкожно в дозе примерно 800 мг. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в разовой дозе от 100 мг/мл до 300 мг/мл, например, 200 мг/мл. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят путем подкожной инъекции примерно от 0,5 мл до 5 мл, например, 1 мл, 1,5 мл, 2 мл, 2,5 мл, 3 мл, 3,5 мл, 4 мл, 4,5 мл, 5 мл, 5,5 мл или 6 мл. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в дозе 200 мг путем одной

подкожной инъекции объемом 1 мл. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в дозе 400 мг путем одной подкожной инъекции объемом 2 мл. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в дозе 600 мг путем одной подкожной инъекции объемом 2 мл и одной подкожной инъекции объемом 1 мл. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в восемь недель, один раз в месяц, один раз в два месяца или один раз в три месяца. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в виде однократной подкожной дозы, например, в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 недель. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в дозе от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг или от 50 мг до 150 мг один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели или один раз в четыре недели.

Молекулы антител можно использовать самостоятельно или конъюгировать со вторым агентом, например, бактериальным агентом, токсином или белком, например, второй молекулой анти- APRIL антитела. Данный способ включает: введение молекулы антитела самостоятельно или в сочетании со вторым агентом субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Молекулы антитела можно использовать для доставки различных терапевтических агентов, например, токсина или их смесей.

IgA-нефропатия

IgA-нефропатия (также известная как болезнь Бергера, болезнь Бергера, синдром Бергера, синдром Бергера, IgA-нефрит, IgAN или синфарингитный гломерулонефрит) является наиболее распространенным хроническим заболеванием, поражающим клубочки, во всем мире. Согласно консервативным эпидемиологическим оценкам, глобальная заболеваемость составляет примерно 5-50 случаев на миллион (дети) и 10-40 случаев на миллион (взрослые). При интерпретации такой заболеваемости следует учитывать региональные особенности с более высокой распространенностью в Азии и Америке, с особенно более высоким уровнем болезни в Японии и регионах Китая. Подтвержденные биопсией случаи IgA-нефропатии в Японии прогнозируются на уровне примерно 350000 человек. В США этот прогноз составляет примерно 100000, поэтому это наиболее часто диагностируемое 1° гломерулярное заболевание у взрослых. Несмотря на относительно медленное течение заболевания, IgA-нефропатия приводит к терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD), то есть почечной недостаточности у 20-50% пациентов в течение 20-30 лет. Эти цифры, вероятно, сильно занижены, учитывая необходимость подтверждения заболевания с помощью биопсии почки, протокола, который по-разному практикуется в различных клинических условиях. Заболевание имеет сложный патогенез с генетическими, эпидемиологическими и потенциально экологическими компонентами этиологии, патологии и прогрессирования заболевания. Оно также имеет вариабельную клиническую картину, варьирующуюся от бессимптомной до терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). В настоящее время отсутствуют специфические методы

лечения первичного заболевания или его прогрессирования.

Этиология этого заболевания, как следует из его названия, установлена. Вкратце, заболевание вызывается отложением IgA, как правило, в виде иммунных комплексов в мезангии почек. Была проведена молекулярная характеристика этих специфических иммуноглобулинов. Эти IgA относятся к подклассу A1 (IgA1 против IgA2), преимущественно полимерные (со связями, опосредованными J-цепью) и, по-видимому, являются дифференциально о-гликозилированными в шарнирной области, которая находится между доменами CH1 и CH2. В частности, эти о-гликаны гетерогенно лишены β-1,3-галактозных связей и, при этом обычно называются IgA1 с дефицитом галактозы (или gdIgA1). Поскольку патогенез данного заболевания может включать полигенный, со множественными поражениями механизм, вызывающий почечную патологию и аберрантную физиологию, то IgA1 можно рассматривать в качестве так называемого аутоантигена, представляющего этот первый критический «удар» на модели множественного поражения в результате IgA-нефропатии. Ряд аутоантител при этом заболевании также был определен, и он относится к иммуноглобулинам (преимущественно IgG), которые специфически распознают этот дифференциально гликозилированный эпитоп и способствуют образованию иммунных комплексов (представляя собой так называемое «удар 2»). Следует также отметить, что сам IgA подвержен агрегации за счет неправильной укладки, конформационных изменений и возможных изменений в состоянии N-гликозилирования гликанов CH2/CH3.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в одном варианте осуществления уровни аберрантно гликозилированного IgA1 коррелируют с заболеванием и клиническими исходами IgA-нефропатии. Аберрантно гликозилированный IgA1 был охарактеризован непосредственно из биопсийного материала почек, и повышенная продукция аберрантно гликозилированного IgA1 наблюдалась в B-клетках (миндалины, PBMC) у пациентов с IgA-нефропатией. Уровень IgA1 с дефицитом галактозы в сыворотке пациентов с IgA-нефропатией ассоциируется с прогрессированием заболевания (Zhao et al., Kidney Int., 2012; 82(7):790-6). Дифференциальное окрашивание на лектины продемонстрировало повышенные уровни аномально гликозилированного IgA1 в сыворотке и клубочках пациентов с IgA-нефропатией по сравнению со здоровыми контрольными субъектами (Allen et al., Kidney Int., 2001; 60(3):969-73).

Основываясь на этой модели индукции заболевания, IgA-нефропатию можно соответственно рассматривать в качестве аутоиммунного заболевания с сильным и критическим внепочечным поражением. Идентификация и валидация выбранных иммунных мишеней, играющих критическую роль в патогенезе заболевания, а именно выработка IgA и последующая выработка аутореактивных антител к этой мишени, представляют собой логическую терапевтическую стратегию лечения. По этой причине APRIL (TNFSF13) представляет собой особое направление для исследований. Дополнительным обоснованием выбора APRIL являются новые генетические данные, основанные на результатах общегеномного ассоциативного исследования (GWAS), а также

генетические расстройства, связанные с IgA, например, IgA-гипогаммаглобулинемия, связанная с общим вариабельным имуннодефицитом (CVID), локус которого картируется с дефектами в TNFRSF13B (TACI) с прямым значением роли взаимодействий APRIL-TACI в регуляции синтеза IgA.

IgA-нефропатия часто не вызывает симптомов на ранних стадиях. Заболевание может оставаться незамеченным в течение многих лет, и иногда его впервые диагностируют, когда обычные анализы выявляют белок и эритроциты в моче, которые невозможно увидеть без микроскопа (микрогематурия). Признаки и симптомы IgA-нефропатии при нарушении функции почек включают, например, окрашивание мочи в цвет колы или чая (вызванное наличием в моче эритроцитов); повторяющиеся эпизоды окрашивания мочи в цвет колы или чая, иногда даже видимая кровь в моче, обычно во время или после инфекции верхних дыхательных путей или другого типа инфекции; боль в боку(ах) спины ниже ребер (в боку); пена в туалетной воде за счет наличия белка в моче; припухлость (отек) рук и ног; и высокое кровяное давление. В одном варианте осуществления признак или симптом включает, например, один или более из гематурии, протеинурии, альбуминурии, гипертензии или заболевания почек на ранней стадии (например, требующего диализа или трансплантации). В одном варианте осуществления признак или симптом связан, например, с одним или более из аберрантно гликозилированного IgA1, образования аутоантител, отложения нефритогенных иммунных комплексов в почках или воспаления и потери функции почек.

Классическим проявлением (примерно в 40-50% случаев, чаще у молодых людей) IgA-нефропатии является эпизодическая гематурия, которая обычно начинается в течение дня или двух дней после неспецифической инфекции верхних дыхательных путей (отсюда синфарингитная). Реже провоцирующим фактором может быть желудочно-кишечная или мочевая инфекция. Общим для всех этих инфекций является активация защитной функции слизистых оболочек и, следовательно, выработка IgA-антител. Такие эпизоды могут возникать нерегулярно каждые несколько месяцев и у большинства пациентов со временем проходят. Функция почек обычно остается нормальной, хотя в редких случаях может развиться острая почечная недостаточность.

Меньшая часть (примерно в 20-30% случаев, обычно у пожилых людей) пациентов с IgA-нефропатией имеют микрогематурию и протеинурию (ниже 2 г/сут). У таких пациентов могут отсутствовать какие-либо симптомы, и обнаруживаются клинически только в том случае, если врач решает взять для анализа образец мочи. Следовательно, заболевание чаще диагностируется в ситуациях, когда скрининг мочи является обязательным, например, у детей в Японии.

У некоторых (примерно 5% в каждом случае) пациентов с IgA-нефропатией наблюдаются следующие проявления заболевания: нефротический синдром (например, потеря 3-3,5 г белка с мочой, что связано с более неблагоприятным прогнозом); острая почечная недостаточность (например, либо как осложнение выраженной гематурии, когда она обычно проходит, либо вследствие быстропрогрессирующего гломерулонефрита, часто

приводящего к хронической почечной недостаточности); хроническая почечная недостаточность (например, при отсутствии симптомов в анамнезе, проявляется анемией, гипертонией и другими симптомами почечной недостаточности, у людей, у которых, вероятно, длительное время наблюдалась невыявляемая микрогематурия и/или протеинурия).

С IgA-нефропатией могут быть связаны различные системные заболевания, такие как печеночная недостаточность, целиакия, ревматоидный артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и ВИЧ. Диагностика IgA-нефропатии и поиск любого сопутствующего заболевания иногда выявляют такое лежащее в основе серьезное системное заболевание. Иногда наблюдаются одновременные симптомы пурпуры Шенлейна-Геноха. Предполагается, что некоторые аллели HLA наряду с фенотипами комплемента являются генетическими факторами.

IgA-нефропатия может быть диагностирована с помощью различных анализов, например, анализа мочи, анализов крови (например, чтобы выявить повышенный уровень креатинина в крови), теста на клиренс иоталамата, визуализации почек (например, УЗИ, рентген или цистоскопия), биопсия почки или их комбинации.

Взрослым пациентам с изолированной гематурией обычно сначала проводят УЗИ почек и цистоскопию, чтобы точно определить источник кровотечения. Эти тесты позволят исключить камни в почках и рак мочевого пузыря, две другие распространенные урологические причины гематурии. У детей и молодых взрослых наличие в анамнезе и связи с респираторной инфекцией может вызвать подозрение на IgA-нефропатию. Биопсия почки часто необходима для подтверждения диагноза. Образец биопсии показывает пролиферацию мезангия с отложениями IgA при иммунофлуоресценции и электронной микроскопии. Однако пациентам с изолированной микрогематурией (т. е. без сопутствующей протеинурии и с нормальной функцией почек) биопсию обычно не проводят, поскольку это связано с благоприятным прогнозом. Анализ мочи покажет наличие эритроцитов, обычно в виде эритроцитарных цилиндров. Также может иметь место протеинурия, обычно ниже 2 г в сутки. Другие почечные причины изолированной гематурии включают, например, болезнь тонкой базальной мембраны и синдром Альпорта, последний является наследственным заболеванием, связанным с нарушением слуха и проблемами со зрением. Другие анализы крови, проводимые для помощи в диагностике, включают CRP или ESR, уровни комплемента, ANA и ЛДГ. Электрофорез белков и уровни иммуноглобулинов могут показать повышение IgA у 50% всех пациентов.

Лечение рядом лекарственных препаратов может замедлить прогрессирование заболевания и помочь справиться с такими симптомами, как высокое кровяное давление, белок в моче (протеинурия) и припухлость (отек) рук и ног. Примеры лечения IgA-нефропатии включают, например, препараты для лечения высокого кровяного давления (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB)), омега-3 жирные кислоты, иммунодепрессанты (например, кортикостероидные препараты, такие как преднизолон) терапия статинами,

микофенолатом мофетилом, циклоспорином, мизорибином, циклофосфамидом (например, в комбинации с антиагрегантами/антикоагулянтами или в комбинации со стероидами и азатиоприном), диализ почек или трансплантация почки. Примеры лечения IgA-нефропатии также описаны в публикации Floege and Eitner, J. Am. Soc. Nephrol., 22: 1785-1794, 2011. Другие иллюстративные способы лечения IgA-нефропатии описаны здесь в разделе «Комбинированные способы лечения».

Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в одном варианте осуществления нацеливание на APRIL избирательно снижает IgA. Мыши APRIL-/- имеют нормальную продукцию Т- и В-лимфоцитов, нормальную пролиферацию Т- и В-клеток in vitro, но у них детектируются пониженные уровни IgA в сыворотке (Castigli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004; 101(11):3903-8). Открытие новых локусов риска развития IgA-нефропатии связано с генами, участвующими в иммунных реакциях против кишечных патогенов (Kiryluk et al., Nat. Genet., 2014; 46(11):1187-96). Уровни в сыворотке и продукция APRIL В-клетками повышены у пациентов с IgA-нефропатией и коррелируют с уровнями аберрантно гликозилированного IgA (Zhai et al., Medicine (Baltimore), 2016; 95(11):e3099). Уровни APRIL (TNFSF13) в плазме коррелируют с прогрессированием хронической болезни почек при IgA-нефропатии (Han et al., J. Am. Soc. Nephrol., 2016; 27(2):439-53). Лечение анти-APRIL антителом приводит к снижению сывороточного IgA, очищению мезангия почек и уменьшению воспалительной клеточной инфильтрации и гломерулярного повреждения у мышей (Kim et al., PLoS One, 2015; 10(9):e0137044). Анти-APRIL антитело сохраняет гомеостаз иммунных клеток в костном мозге и селезенке (Kim et al., PLoS One, 2015; 10(9):e0137044).

APRIL (TNFSF13) представляет собой логическую биологическую и терапевтическую мишень для лечения IgA-нефропатии. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагается, что в одном из вариантов осуществления эффективность молекул антител, описанных в настоящем документе, в отношении целенаправленной модуляции APRIL-опосредованных иммунобиологических механизмов имеет непосредственное отношение к лечению IgA-нефропатии. Молекулы анти-APRIL антитела, описанные в настоящем документе (например, гуманизированные молекулы анти-APRIL антитела), например, с высокой биологической эффективностью и/или низкой активацией комплемента, можно использовать для лечения IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления молекула антитела обладает пикомолярной аффинностью связывания с APRIL и субнаномолярной активностью в блокировании рецепторов как к TACI, так и к BCMA, например, in vitro. В еще одном варианте осуществления молекула антитела функционально препятствует APRIL-опосредованной нисходящей клеточной передаче сигналов, например, посредством канонического пути активации NFκB. В одном варианте осуществления молекула антитела сконструирована, например, как подтип IgG2, в целях клинического смягчения антителозависимого обострения рекрутмента комплемента, например, в почках пациентов с IgA-нефропатией. В одном варианте осуществления молекула антитела, описанная в настоящем документе, может иметь улучшенный профиль

безопасности по сравнению с более истощающими терапевтическими подходами на основе B-клеток, например, благодаря меньшему нарушению гомеостаза B- и T-клеток, как показано на мышиной модели (Kim et al., PLoS One, 2015;10(9):e0137044).

Молекулы антитела, описанные здесь, можно использовать для лечения или профилактики различных стадий IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения симптома, ассоциированного с IgA-нефропатией, например, гематурии, протеинурии, альбуминурии, гипертензии, заболевания почек на ранней стадии (например, требующего диализа или трансплантации) или их комбинации. В одном варианте осуществления молекула антитела снижает уровень аберрантно гликозилированного IgA1, образование аутоантител, отложение нефритогенных иммунных комплексов в почках, воспаление и потерю функции почек или их комбинацию. В одном варианте осуществления субъект относится к группе низкого риска, например, имеет незначительные нарушения мочеиспускания (например, микрогематурию), нормальную скорость клубочковой фильтрации (GFR) и/или отсутствие гипертонии. В еще одном варианте осуществления субъект находится в группе умеренного или высокого риска, например, с протеинурией на уровне более 0,5-1 г/сутки и/или сниженной GFR (например, ниже 30-50 мл/мин) и/или гипертензией. В еще одном варианте осуществления у субъекта имеет место острая или быстрая потеря GFR, например, нефротический синдром или быстропрогрессирующий гломерулонефрит (RPGN), или острое повреждение почек (AKI) в результате макрогематурии или другой частой причины. В одном варианте осуществления субъект имеет протеинурию на уровне более 0,5 г/сутки, например, от 0,5 до 1 г/сутки или более 1 г/сутки. В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение от IgA-нефропатии, имеет скорость клубочковой фильтрации (GFR) ниже 50 мл/мин, например, ниже 30 мл/мин.

Молекулы антитела, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения различных форм IgA-нефропатии или расстройства или патологического состояния, ассоциированного с IgA-нефропатией. В одном варианте осуществления субъект, которого лечат по поводу IgA-нефропатии, имеет более тяжелую хроническую болезнь почек (CKD), при которой расчетная GFR (eGFR) составляет $\geq$ 30 или 45. В одном варианте осуществления субъект, которого лечат по поводу IgA-нефропатии, страдает серповидным гломерулонефритом (GN). В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения IgA-нефропатии у детей. В одном варианте осуществления молекулу антитела применяют для лечения посттрансплантационной IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления молекулу антитела применяют для лечения пурпуры Шенлейна-Геноха (HSP) или кожного васкулита. В одном варианте осуществления молекула антитела существенно не изменяет (например, способна сохранять) гомеостаз иммунных клеток. В еще одном варианте осуществления молекула антитела приводит к снижению уровня IgA, а не к полной абляции IgA.

Диабетическая нефропатия

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использовать для лечения или

профилактики диабетической нефропатии. Диабетическая нефропатия (или известная как нефропатия при диабете) представляет собой прогрессирующее заболевание почек, вызванное, например, повреждением капилляров в почечных клубочках. Она обычно характеризуется нефротическим синдромом и диффузным рубцеванием клубочков. Это часто связано с многолетним сахарным диабетом и является основной причиной для диализа. Она классифицируется как осложнение диабета, связанное с поражением мелких кровеносных сосудов.

Типичные симптомы диабетической нефропатии включают, не ограничиваясь этим, сильную утомляемость, головные боли, общее недомогание, тошноту, рвоту, частое мочеиспускание, отсутствие аппетита, кожный зуд или отеки ног. Причина диабетической нефропатии может включать, например, высокий уровень сахара в крови, усиленное образование конечных продуктов гликирования. Цитокины могут быть вовлечены в развитие диабетической нефропатии.

Диабет может вызвать ряд изменений в метаболизме и кровеносной системе организма, которые, вероятно, в совокупности приводят к образованию избытка активных форм кислорода. Эти изменения повреждают клубочки почек, что приводит к характерному признаку, альбуминурии (Cao and Cooper, J. Diabetes Investig., 2011; 2(4): 243-247). По мере прогрессирования диабетической нефропатии барьер клубочковой фильтрации (GFB), который состоит из фенестрированного эндотелия, базальной мембраны клубочков и эпителиальных подоцитов, все больше повреждается (Mora-Fernández et al., J. Physiol. (Lond.), 2014; 592) (Pt 18): 3997-4012). Повреждение базальной мембраны клубочков позволяет белкам крови просачиваться через них, что приводит к их накоплению в пространстве Боумена в виде отдельных периодических кислотных шифф-положительных узелков (узелки Киммельштиля-Уилсона).

Диагноз диабетической нефропатии может быть основан на выявлении высоких уровней альбумина в моче или признаках сниженной функции почек (Lewis and Maxwell, Practitioner, 2014; 258(1768):13-7, 2). Результаты анализа альбумина можно трактовать следующим образом: нормальная альбуминурия: экскреция альбумина с мочой составляет <30 мг/24 ч; микроальбуминурия: экскреция альбумина с мочой в пределах 30-299 мг/сутки; клиническая (явная) альбуминурия: экскреция альбумина с мочой ≥300 мг/24 ч. Для проверки функции почек расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у человека измеряется по образцу крови. Нормальная eGFR колеблется от 90 до 120 мл/мин/1,73 м^2.

Другие виды лечения, которые можно использовать в комбинации с молекулой антитела, описанной здесь, для лечения диабетической нефропатии, включают, например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) (например, каптоприл, эналаприл, лизиноприл или рамиприл), блокатор рецепторов ангиотензина II (ARB) (например, кандесартан цилексетил, ирбесартан, лозартан или телмисартан), блокатор кальциевых каналов (например, амлодипин, дилтиазем или верапамил), диуретик (например, хлорталидон, гидрохлоротиазид или спиронолактон), бета-блокатор (например, атенолол, карведилол или метопролол) и лечение диабета (например, контроль высокого кровяного

давления или уровня сахара в крови или снижение потребления соли с пищей).

Рак

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использовать для лечения или профилактики рака. Типичные виды рака, которые можно лечить или профилактировать с помощью молекул антител, описанных здесь, включают, не ограничиваясь этим, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), адренокортикальную карциному, саркому Капоши, СПИД-связанную лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипическую тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости (например, саркома Юинга или остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома), опухоль головного мозга (например, астроцитомы, глиома ствола головного мозга, атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональная опухоль центральной нервной системы, опухоль из зародышевых клеток центральной нервной системы, краниофарингиома или эпендимома), рак молочной железы, бронхиальную опухоль, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль (например, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта), кардиальную опухоль (сердца), эмбриональную опухоль, герминогенную опухоль, лимфому, рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хроническое миелопролиферативное новообразование, рак толстого кишечника, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракарниальную герминогенную опухоль, экстрагонадную герминогенную опухоль, рак глаза (например, внутриглазная меланома или ретинобластома), рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, остеосаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоль из зародышевых клеток (например, опухоль центральной нервной системы, экстракраниальная опухоль, экстрагонадная опухоль, рак яичника или рак яичка), гестационная трофобластическая болезнь, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, лимфому Ходжкина, рак гортани, внутриглазную меланому, опухоль из островковых клеток, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почки (например, почечно-клеточный рак или опухоль Вильмса), лангергансоклеточный гистиоцитоз (LCH), рак гортани, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML) или волосатоклеточный лейкоз), рак губы и ротовой полости, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого), лимфому (например, СПИД-связанную лимфому, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС),

макроглобулинемию Вальденстрема, рак молочной железы у мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, меланому (например, внутриглазную меланому), карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединной линии, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/опухоль из плазматических клеток, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хроническое миелопролиферативное новообразование, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, рак ротовой полости, рак губы и ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичника (например, эпителиальный рак яичника или герминогенная опухоль яичника), рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (островково-клеточные опухоли), папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плевропульмональную бластому, рак брюшины, рак предстательной железы, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому мягких тканей или саркому матки), синдром Сезари, рак кожи (например, меланому, карциному из клеток Меркеля или немеланомный рак кожи), рак тонкого кишечника, плоскоклеточный рак, рак яичка, рак горла, тимому и рак тимуса, рак щитовидной железы рак, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия матки, рак влагалища, рак вульвы, или их метастатические очаги.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак крови, например, лимфому или лейкоз, например, выбранный из В-клеточной неходжкинской лимфомы, хронического лимфолейкоза (CLL), лимфомы Ходжкина, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема или лимфоплазмоцитарной лимфомы. В одном варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому. В еще одном варианте осуществления рак представляет собой солидную опухоль, например, выбранную из колоректального рака, рака молочной железы (например, карциномы молочной железы), рака пищевода (например, аденокарциномы пищевода), рака головного мозга (например, глиобластомы) или рака почки (например, почечно-клеточной карциномы).

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения лимфомы. Другие способы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения лимфомы, включают, например, химиотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию и трансплантацию стволовых клеток. Типичная таргетная лекарственная терапия включает ингибитор CD20 (например, ритуксимаб (RITUXAN® или ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®)).

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения лейкоза. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной здесь, для лечения лейкоза, включают, например, химиотерапию,

иммунотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию и трансплантацию стволовых клеток. Типичная таргетная терапия включает ингибитор тирозинкиназы (например, иматиниб (GLEEVEC®).

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения множественной миеломы. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения множественной миеломы, включают, например, химиотерапию, кортикостероиды, иммунотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию и трансплантацию стволовых клеток. Типичная таргетная терапия включает, например, аналог талидомида (например, талидомид (THALOMID®), леналидомид (REVLIMID®) или помалидомид (POMALYST®)).

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения макроглобулинемии Вальденстрема. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включают, например, плазмаферез, химиотерапию, иммунотерапию, таргетную лекарственную терапию и трансплантацию стволовых клеток.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения колоректального рака. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения колоректального рака, включают, например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, иммунотерапию и таргетную терапию. Типичная таргетная терапия включает, например, ингибитор VEGF (например, бевацизумаб (AVASTIN®)), ингибитор EGFR (например, цетуксимаб (ERBITUX®), панитумумаб (VECTIBIX®)) и двойной ингибитор тирозинкиназы VEGFR2-TIE2 (например, регорафениб (STIVARGA®)).

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения рака молочной железы, например карциномы молочной железы. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения рака молочной железы, включают, например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, иммунотерапию и таргетную терапию. Типичная таргетная терапия включает, например, ингибитор HER2 (например, трастузумаб (HERCEPTIN®), пертузумаб (PERJETA®), адо-трастузумаб (KADCYLA®) или лапатиниб (TYKERB®)) или ингибитор VEGF (например, бевацизумаб (AVASTIN®)).

В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения рака пищевода, например, аденокарциномы пищевода. Другие методы лечения, которые можно применять в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения рака пищевода, включают, например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и иммунотерапию.

В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения рака головного мозга, например, глиобластомы. Другие методы лечения, которые можно

использовать в комбинации с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения рака головного мозга, включают, например, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, радиохирургию, иммунотерапию и таргетную терапию. Типичная таргетная терапия включает, например, ингибитор VEGF (например, бевацизумаб (AVASTIN®)).

В одном варианте осуществления молекулу антитела используют для лечения рака почки, например почечно-клеточного рака. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения рака почки, включают, например, хирургическое вмешательство, криоабляцию, радиочастотную абляцию, лучевую терапию, иммунотерапию и таргетную терапию. Типичная таргетная терапия включает, например, ингибитор VEGF (например, бевацизумаб (AVASTIN®)), ингибитор тирозинкиназы (например, акситиниб (INLYTA®), пазопаниб (VOTRIENT®), сорафениб (NEXAVAR®) или сунитиниб (SUTENT®) или ингибитор mTOR (например, темсиролимус (TORISEL®) или эверолимус (AFINITOR®).

Иммунопролиферативные заболевания

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использовать для лечения или профилактики иммунопролиферативного заболевания. Иммунопролиферативные заболевания (также известные как иммунопролиферативные расстройства или иммунопролиферативные новообразования) представляют собой расстройства иммунной системы, характеризующиеся аномальной пролиферацией первичных клеток иммунной системы (например, В-клеток, Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеток)) или чрезмерной продукцией иммуноглобулинов (например, антител).

Примеры иммунопролиферативных заболеваний включают, не ограничиваясь этим, лимфопролиферативные заболевания (LPD), гипергаммаглобулинемию и парапротеинемию. Лимфопролиферативные заболевания включают несколько патологических состояний, при которых лимфоциты продуцируются в избыточных количествах. Обычно они возникают у пациентов с ослабленной иммунной системой. Гипергаммаглобулинемия часто характеризуется повышением уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Парапротеинемия или моноклональная гаммапатия представляет собой наличие избыточного количества одного моноклонального гаммаглобулина (например, парапротеина) в крови. В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения моноклональной гипергаммаглобулинемии IgA.

Васкулит

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использовать для лечения или профилактики васкулита. Васкулит представляет собой группу заболеваний, при которых кровеносные сосуды разрушаются в результате воспаления. Васкулит в первую очередь вызывается миграцией лейкоцитов и последующим повреждением. Типичные типы васкулита включают, не ограничиваясь этим, микроскопический полиартериит (полиангиит), гранулематоз Вегенера, пурпуру Шенлейна-Геноха и узелковый полиартериит.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения IgA-васкулита. В одном варианте осуществления молекулу антитела применяют для лечения пурпуры Шенлейна-Геноха (IgA-ассоциированного васкулита).

Пурпура Шенлейна-Геноха (HSP, также известная как анафилактоидная пурпура, ревматическая пурпура или пурпура Шенлейна-Геноха) представляет собой заболевание кожи и других органов, которое чаще всего поражает детей. HSP представляет собой системный васкулит (воспаление кровеносных сосудов) и характеризуется отложением иммунных комплексов IgA и компонента комплемента 3 (C3) на артериолах, капиллярах и венулах. На коже заболевание вызывает пальпируемую пурпуру (мелкие кровоизлияния); часто с болью в суставах и животе. При поражении почек возможна потеря небольшого количества крови и белка с мочой; в небольшой части случаев поражение почек переходит в хроническую болезнь почек, вплоть до необратимого повреждения почек. HSP часто предшествует инфекция, такая как инфекция горла.

Симптомы пурпуры Шенлейна-Геноха включают, например, сыпь (пурпура), припухлость или болезненность суставов (артрит), желудочно-кишечные симптомы (например, боль в животе, тошноту, рвоту или стул с примесью крови) и поражение почек (например, белок или кровь в моча). Сывороточные уровни IgA являются высокими у пациентов с HSP.

Стандарты для определения пурпуры Шенлейна-Геноха включают, например, классификацию Американского колледжа ревматологии (ACR) 1990 г. (Mills et al. (1990). Arthritis and Rheumatism, 33 (8): 1114-21), Консенсусную конференцию в Чапел-Хилл (CHCC) 1994 гю (Jennette et al. (1994) Arthritis and Rheumatism 37 (2): 187-92), а также классификацию Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR) и Общества детской ревматологии (PReS) 2006 г., которая включает пальпируемую пурпуру в качестве обязательного критерия в сочетании, по меньшей мере, с одним из следующих признаков: диффузная боль в животе, преобладающее отложение IgA (подтверждается при биопсии кожи), острый артрит любого сустава и поражение почек (о чем свидетельствует наличие крови и/или белка в моче) (Ozen et al. (2006) Annals of Rheumatic Diseases, 65 (7): 936-41).

Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной здесь, для лечения пурпуры Шенлейна-Геноха, включают, например, анальгетики при болях в животе и суставах, стероиды (например, пероральные стероиды или комбинацию внутривенного метилпреднизолона (стероида), циклофосфамида и дипиридамола, затем преднизолон). Другие схемы также включают, например, стероиды/азатиоприн и стероиды/циклофосфамид (с гепарином и варфарином или без них) или внутривенный иммуноглобулин (IVIG).

В еще одном варианте осуществления молекулу антитела применяют для лечения острого пролиферативного гломерулонефрита, например, постстрептококкового гломерулонефрита.

Острый пролиферативный гломерулонефрит представляет собой заболевание клубочков (гломерулонефрит) или мелких кровеносных сосудов в почках. Это частое

осложнение бактериальных инфекций, обычно кожных инфекций, вызванных стрептококковыми бактериями типов 12, 4 и 1 (импетиго), а также после стрептококкового фарингита, для которого он также известен как постинфекционный или постстрептококковый гломерулонефрит. Инфекция вызывает воспаление кровеносных сосудов в почках, что препятствует способности почечных органов к фильтрации мочи.

Патофизиология данного расстройства согласуется с механизмом, опосредованным иммунными комплексами. При этом заболевании продуцируются белки с разными антигенными детерминантами, которые, в свою очередь, имеют сродство к сайтам в клубочках. Как только происходит связывание с клубочком посредством взаимодействия с пропердином, комплемент активируется. Фиксация комплемента вызывает образование дополнительных медиаторов воспаления.

Симптомы острого пролиферативного гломерулонефрита включают, например, гематурию, олигурию, отеки, гипертензию, лихорадку, головную боль, недомогание, анорексию и тошноту.

Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения острого пролиферативного гломерулонефрита, включают, например, контроль артериального давления (BP) и контроль количества калия у субъектов с олигурическим острым повреждением почек.

Аутоиммунные заболевания

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использовать для лечения или профилактики аутоиммунного заболевания. Типичные аутоиммунные заболевания, которые можно лечить или профилактировать с использованием молекулы антитела, описанного в настоящем документе, включают, не ограничиваясь этим, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилоартрит, анти-GBM/анти-TBM нефрит, антифосфолипидный синдром (APS), аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную дизавтономию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунную болезнь внутреннего уха (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ATP), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунную крапивницу, аксональные и нейрональные нейропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Чарга-Стросса, рубцовый пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, болезнь Крона, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-болезнь, эссенциальную смешанную криоглобулинемию,

демиелинизирующие нейропатии, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптиконевромиелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (GPA) (ранее называвшийся гранулематозом Вегенера), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна-Геноха, герпес беременных, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), IgA-нефропатию, IgG4-ассоциированное склерозирующее заболевание, иммунорегуляторные липопротеины, миозит с тельцами включения, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет 1 типа), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склерозирующий лихен, деревянистый конъюнктивит, линейная IgA-зависимую болезнь (LAD), системную красную волчанку (SLE), болезнь Лайма, хроническую болезнь Меньера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Муха-Габермана, рассеянный склероз, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, оптиконевромиелит (болезнь Девика), нейтропению, рубцующий пемфигоид конъюнктивы, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, PANDAS-синдром (нейропсихическая патология аутоиммунной природы, развивающаяся у детей вследствие стрептококковой инфекции), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, синдром Персонейджа-Тернера, Pars planitis (периферический увеит), пузырчатку, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, синдром POEMS, узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардиотомический синдром, прогестероновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз, гангренозную пиодермию, чистую эритроцитарную аплазию, болезнь Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунную реакцию на сперматозоиды и яичко, синдром ригидности, подострый бактериальный эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (HCCT), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз, витилиго, гранулематоз Вегенера (также известный как гранулематоз с полиангиитом

(GPA).

В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, системную красную волчанку, линейное IgA-зависимое буллезное заболевание (например, линейный иммуноглобулиновый А (IgA) дерматоз) или IgA-опосредованный приобретенный буллезный эпидермолиз.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения ревматоидного артрита. Другие виды лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения ревматоидного артрита, включают, например, НПВП, стероид (например, кортикостероид), противоревматический препарат, модифицирующий заболевание (DMARD) (например, метотрексат (TREXALL®)), лефлуномид (ARAVA®), гидроксихлорохин (PLAQUENIL®) или сульфасалазин (AZULFIDINE®), модификатор биологического ответа (например, абатацепт (ORENCIA®), адалимумаб (HUMIRA®), анакинра (KINERET®), цертолизумаб (CIMZIA®), этанерцепт (ENBREL®), голимумаб (SIMPONI®), инфликсимаб (REMICADE®), ритуксимаб (RITUXAN®) и тоцилизумаб (ACTEMRA®) или тофацитиниб (XELJANZ®)), или хирургическое вмешательство.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения системной красной волчанки (SLE). Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной здесь, для лечения SLE, например, НПВП, противомалярийный препарат (например, гидроксихлорохин (PLAQUENIL®), кортикостероид (например, преднизолон), иммунодепрессант (например, азатиоприн (IMURAN®, AZASAN®), микофенолат (CELLCEPT®), лефлуномид (ARAVA®) или метотрексат (TREXALL®)), или ингибитор BAFF (например, белимумаб (BENLYSTA®).

В одном варианте осуществления молекулу антитела применяют для лечения линейного IgA-зависимого буллезного заболевания (например, линейного иммуноглобулин А-зависимого дерматоза (IgA)). Другие виды лечения, которые можно использовать в комбинации с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения линейного IgA-зависимого буллезного заболевания (например, линейного иммуноглобулин А-зависимого дерматоза А (IgA)), включают, например, кортикостероиды (например, преднизолон или преднизолон), антибиотик (например, тетрациклин, эритромицин, сульфапиридин), колхицин или микофенолат мофетил.

В одном варианте осуществления молекулу антитела применяют для лечения IgA-зависимого приобретенного буллезного эпидермолиза. Другие методы лечения, которые можно применять в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения приобретенного IgA-зависимого буллезного эпидермолиза включают, например, антибиотик, противовоспалительное лекарственное средство (например, кортикостероид) или хирургическое вмешательство.

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз

Молекулу антитела, описанную в настоящем документе, можно использовать для лечения или профилактики IgA-дерматита, например, линейного IgA-зависимого

буллезного заболевания /линейного иммуноглобулин А-зависимого дерматоза (IgA) и приобретенного IgA-зависимого буллезного эпидермолиза. Линейный буллезный IgA-зависимый дерматоз представляет собой кожно-слизистое аутоиммунное заболевание, характеризующееся линейным отложением IgA и нарушением дермоэпидермального соединения. В одном варианте осуществления линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз представляет собой аутоиммунную реакцию против белков базальной мембраны, таких как lamina lucida и sublamina densa. Базальная мембрана прикрепляет эпидермис к дерме и помогает стабилизировать кожу. Когда IgA антитела нацеливаются на такие белки, то базальная мембрана дестабилизируется, что приводит к образованию тугих волдырей. В одном варианте осуществления линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз вызван лекарственными препаратами (например, вызван антибиотиками (например, ванкомицином), антигипертензивными средствами и нестероидными противовоспалительными средствами), связанным с другим заболеванием или расстройством (например, лимфопролиферативным заболеванием, инфекцией, язвенным колитом или системной красной волчанкой (SLE)). В одном варианте осуществления линейный IgA-буллезный дерматоз может иметь идиопатическое происхождение. У детей поражения линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза обычно локализуются в нижней части живота, в области промежности и внутренней поверхности бедер. У взрослых поражения обычно локализуются на разгибательных поверхностях, туловище, ягодицах и лице.

Типичные симптомы линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза включают, не ограничиваясь этим, продромальный зуд, жжение и выделения из глаз, образование тугих волдырей на красной или нормально выглядящей коже, скопление волдырей, которое приводит к классическому скоплению подобия камней или линий по краю волдыря, что приводит к подобию нитки бус и/или разбросанным красным бугоркам или бляшкам в местах воспаления.

Линейный IgA-опосредованный буллезный дерматоз можно диагностировать с помощью клинических, иммунологических и гистопатологических тестов. Обычно выполняется биопсия кожи волдыря, а также может быть проведена иммунофлуоресценция для обнаружения присутствия отложений IgA вдоль зоны базальной мембраны в виде линейной картины, которая обычно указывает на линейный IgA-опосредованный буллезный дерматоз.

Другие виды лечения, которые можно применять в комбинации с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения линейного IgA-опосредованного буллезного дерматоза, включают, например, дапсон, сульфаниламиды, сульфапиридин, микофенолат мофетил, кортикостероиды (например, преднизолон или преднизолон), колхицин), антибиотик (например, тетрациклин, эритромицин, сульфапиридин), никотинамид или хирургическое вмешательство.

IgM-опосредованная нейропатия

Молекулу антитела, описанную в настоящем документе, можно использовать для

лечения или профилактики IgM-опосредованной нейропатии, например, периферической нейропатии, ассоциированной с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG), или IgM-опосредованной нейропатии, ассоциированной с анти-GM1 антителами. В одном варианте осуществления молекула антитела, описанная в настоящем документе, может быть использована для лечения или профилактики анти-MAG. Анти-MAG нейропатия характеризуется развитием аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG), который находится в миелиновой оболочке и в шванновских клетках. Эти аутоантитела могут нарушить функцию MAG и нейронную передачу сигналов, что приводит к потере функции нерва и проблемам с сенсорной и моторной функцией. В одном варианте осуществления анти-MAG-нейропатия возникает в результате моноклональной гаммапатии, например моноклональной IgM гаммапатии.

Примеры симптомов анти-MAG нейропатии включают, не ограничиваясь этим, потерю чувствительности, например, потерю чувствительности пальцев ног и пальцев рук, потерю вибрационной чувствительности, неустойчивую походку, тремор рук и ног или слабость.

Анти-MAG нейропатию можно диагностировать с помощью клинических признаков, электродиагностических исследований и измерения уровня белка IgM в сыворотке.

Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения анти-MAG нейропатии, включают циклофосфамид, ритуксимаб (RITUXAN®), плазмаферез или внутривенный иммуноглобулин (IvIg).

В одном варианте осуществления молекулу антитела, описанную в настоящем документе, можно использовать для лечения или профилактики IgM-опосредованной нейропатии, ассоциированной с антителами к ганглиозиду GM1, например мультифокальной моторной нейропатии (MMN). MMH характеризуется прогрессирующей бессимптомной мышечной слабостью и атрофией. В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение по поводу MMN, имеет антитела IgM к ганглиозиду GMI1. Типичные симптомы включают, не ограничиваясь этим, функциональный двигательный дефицит, накопление ганглиозидов, повышение уровня белка спинномозговой жидкости, мышечный спазм, снижение сухожильных рефлексов, прогрессирующую мышечную слабость, слабость в кистях и предплечьях, судороги, непроизвольные сокращения или подергивания, опускание запястья или отвисание стопы или атрофия пораженных мышц. В одном варианте осуществления MMN возникает в результате аномального иммунного ответа. MMN можно диагностировать с помощью клинических признаков, электродиагностических исследований и измерения уровня белка IgM в сыворотке. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной здесь, для лечения MMN, включают внутривенный иммуноглобулин (IvIg), ритуксимаб (RITUXAN®), циклофосфамид или физиотерапию.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использована для лечения или профилактики макроглобулинемии Вальденстрема. Макроглобулинемия Вальденстрема представляет собой гематологический рак, обычно характеризующийся избытком лимфоплазмоцитарных клеток в костном мозге. В одном варианте макроглобулинемия Вальденстрема классифицируется как лимфоплазмоцитарная лимфома. Эти аномальные клетки обычно имеют характеристики лимфоцитов и В-клеток и демонстрируют аберрантную экспрессию IgM, например, они продуцируют избыток IgM. В одном варианте осуществления избыток IgM может накапливаться в различных органах, например, в сердце и/или почках, что приводит к амилоидозу. В варианте осуществления накопление лимфоплазмоцитарных клеток в различных тканях может привести к гепатомегалии, спленомегалии или увеличению лимфатических узлов.

Макроглобулинемия Вальденстрема может быть медленно растущей лимфомой. В одном варианте осуществления макроглобулинемия Вальденстрема может быть клинически незначительной и медленно развивающейся. В одном варианте осуществления макроглобулинемия Вальденстрема может быть клинически значимой. В одном варианте осуществления макроглобулинемия Вальденстрема возникает в результате комбинации генетических мутаций, например, мутации в гене MYD88 и/или гене CXCR4.

Типичные симптомы макроглобулинемии Вальденстрема включают, не ограничиваясь этим, легкое образование синяков, носовые кровотечения, кровоточивость десен, утомляемость, потерю массы тела, периферическую нейропатию (онемение рук и ног), анемию, лихорадку, головную боль, одышку, нарушения зрения (например, нечеткость или потеря зрения), головокружение, атаксию, криоглобулинемию, спутанность сознания или ночную потливость.

Макроглобулинемию Вальденстрема можно диагностировать по анализу крови для определения, например, лейкоцитарной формулы, уровня белка IgM в крови и/или оценки функции органов, например, функции почек и/или печени. Макроглобулинемию Вальденстрема также можно диагностировать и/или прогнозировать с помощью биопсии костного мозга и/или методов визуализации, например, КТ или ПЭТ.

Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включают, например, плазмаферез, химиотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию и трансплантацию стволовых клеток.

Волчаночный нефрит

Молекулу антитела, описанную здесь, можно использовать для лечения или профилактики волчаночного нефрита. Волчаночный нефрит представляет собой аутоиммунное заболевание, представляющее собой форму гломерулонефрита, которая может представлять собой наиболее тяжелое органное проявление системной красной волчанки (SLE). Волчаночный нефрит приводит к образованию аутоантител в почках, что вызывает воспаление, например, воспаление в нефронах, и нарушает функцию почек, например удаление отходов и фильтрацию. Это может привести к необратимому

рубцеванию и повреждению ткани почек и, возможно, к терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD). Волчаночный нефрит часто развивается у субъекта в течение пяти лет после развития волчанки.

Типичные симптомы волчаночного нефрита включают, не ограничиваясь этим, кровь в моче (гематурия), протеинурию, пенистую мочу (например, пенистую мочу за счет избытка белка в моче), учащенное мочеиспускание, отеки, боль в суставах, высокое кровяное давление, отеки рук, лодыжек и ног, избыточный уровень креатина в крови, мышечную боль, увеличение массы тела, лихорадку неизвестной этиологии, красную сыпь, которая обычно локализуется на лице (например, на носу и лице).

Диагноз волчаночного нефрита может быть основан на анализе мочи и анализе крови, наличии клеточных цилиндров (например, клеточных фрагментов, часто обнаруживаемых в крови и/или канальцах почек) и уровне белка в моче. Диагноз также может быть основан на анализе крови для оценки функции почек, например, анализе крови на креатин с или без теста на азот мочевины в крови (BUN). Кроме того, для проверки функции почек по образцу крови можно измерить расчетную скорость клубочковой фильтрации (eGFR) у человека. Также может быть выполнена биопсия почек, которую можно использовать для определения стадии волчаночного нефрита. В одном варианте осуществления волчаночный нефрит классифицируется как одна из шести стадий в соответствии с системой классификации Международного общества нефрологов/Общества почечной патологии (ISN/RPS), которая включает минимальный мезангиальный гломерулонефрит (класс I), мезангиальный пролиферативный волчаночный нефрит (класс II) , очаговый волчаночный нефрит (<50% клубочков) (класс III), диффузный сегментарный или глобальный волчаночный нефрит (>50% клубочков) (класс IV), мембранозный нефрит (класс V) или выраженный склерозирующий волчаночный нефрит (класс VI).

Другие виды лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения волчаночного нефрита, включают, помимо прочего, циклофосфамид, микофенолат мофетил, ингибиторы кальциневрина (например, азатиоприн или такролимус), циклоспорин А, гидроксихлорохин, ритуксимаб (RITUXAN®), белимумаб, диализ, трансплантация почки, кортикостероиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) с блокаторами рецепторов ангиотензина (ARB), диуретики, бета-блокаторы и/или блокаторы кальциевых каналов.

Другие заболевания

Молекулу антитела, описанную в настоящем документе, можно использовать для лечения или профилактики других заболеваний, например, IgA-зависимой пузырчатки, целиакии или алкогольного цирроза печени.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения или профилактики IgA-зависимой пузырчатки. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения IgA-зависимой пузырчатки, включают, например, кортикостероид,

иммунодепрессант (например, азатиоприн (IMURAN®), метотрексат (TREXALL®) или микофенолата мофетил (CELLCEPT®)), ингибитор CD-20 (например, ритуксимаб (RITUXAN®), антибиотик, противовирусное средство или противогрибковое средство.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения или профилактики глютеновой болезни. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения глютеновой болезни, включают, например, безглютеновую диету, витаминные или минеральные добавки или стероид.

В одном варианте осуществления молекула антитела используется для лечения или профилактики алкогольного цирроза печени. Другие методы лечения, которые можно использовать в сочетании с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, для лечения алкогольного цирроза, включают, например, иммунодепрессанты (например, азатиоприн, преднизолон, азатиоприн, циклоспорин или метотрексат) или трансплантацию печени.

Комбинированная терапия

Молекулы антитела можно использовать в комбинации с другими видами терапии. Например, комбинированная терапия может включать молекулу антитела, формулированную совместно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами и/или вводимую совместно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, например, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными в настоящем документе. В других вариантах осуществления молекулы антитела вводят в комбинации с другими средствами терапевтического лечения, например, другими средствами терапевтического лечения, описанными в настоящем документе. При такой комбинированной терапии могут преимущественно использоваться более низкие дозы вводимых терапевтических средств, что позволяет избежать возможной токсичности или осложнений, связанных с различными видами монотерапии.

В данном контексте «в комбинации» означает, что субъекту до или во время заболевания, субъекту, страдающему расстройством, вводят два (или более) различных лекарственных средства. В одном варианте осуществления два или более лекарственных средств вводят профилактически, например, до того, как у субъекта возникнет расстройство или у него будет диагностировано расстройство. В еще одном варианте осуществления два или более лекарственных средств вводят после того, как у субъекта развилось или диагностировано расстройство. В некоторых вариантах осуществления одно лечение все еще имеет место, когда начинается проведение второго, так что имеет место перекрытие. Это иногда упоминается здесь как «одновременная» или «одновременная доставка». В еще одних вариантах осуществления одно лечение заканчивается до того, как начинается другое лечение. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе лекарственной средство является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при

меньшем количестве второго лекарственного средства, или второе лекарственное средстов ослабляет симптомы в большей степени, чем если бы второе лекарственное средство вводилось в отсутствии первого лекарственного средства, или аналогичная ситуация наблюдается при первом лечении. В некоторых вариантах осуществления доставка осуществляется таким образом, что ослабление симптома или другого параметра, связанного с расстройством, было большим, чем то, которое наблюдалось бы при применении одного лечения в отсутствие другого. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Доставка может быть такой, что эффект первого доставленного лекарственного средства все еще можно обнаружить при доставке второго лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент представляет собой молекулу второго антитела, например, молекулу антитела, отличную от молекулы первого антитела. Примеры молекул антител, которые можно использовать в комбинации, включают, не ограничиваясь этим, любую комбинацию молекул антител, приведенных в таблице 1 или 5.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации со вторым лекарственным средством, используемым для лечения или профилактики IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации со вторым лекарственным средством для лечения или профилактики IgA-нефропатии с серповидным гломерулонефритом (GN).

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатором ангиотензиновых рецепторов (ARB).

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с Fc-рецептором-ловушкой, например, растворимым Fc-рецептором. В одном варианте осуществления растворимый Fc-рецептор представляет собой растворимый Fc-гамма-рецептор IIB. В одном варианте осуществления растворимый Fc-рецептор представляет собой SM101/BAX 1810 (Baxalta). В одном варианте осуществления растворимый Fc-рецептор вводят в дозе от 1 мг/кг до 50 мг/кг, например, от 5 мг/кг до 15 мг/кг, от 12 мг/кг до 24 мг/кг или от 20 мг/кг и 30 мг/кг.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с репозиторием кортикотропина (ACTHAR®). Репозиторий кортикотропина является аналогом адренокортикотропного гормона (ACTH). В одном из вариантов осуществления репозиторий кортикотропина вводят в дозе от 50 ЕД до 150 ЕД, например, от 80 ЕД до 120 ЕД, путем подкожной инъекции два или три раза в неделю. В одном варианте осуществления репозиторий кортикотропина вводят в дозе 120 ЕД путем подкожной инъекции, например, один, два или три раза в неделю.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с микофенолатом мофетилом (MMF). Микофенолат мофетил представляет собой 2-морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты (MMF), иммунодепрессант и

ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH). В одном варианте осуществления микофенолат мофетил вводят в дозе от 0,5 г до 2 г, например, от 1 г до 1,5 г или от 1,5 г до 2 г, перорально или внутривенно, например, один, два или три раза в день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с бортезомибом (VELCADE®). Бортезомиб, также известный как [(1R)-3-метил-1-({(2S)-3-фенил-2-[(пиразин-2-илкарбонил)амино]пропаноил}амино)бутил]бороновая кислота, представляет собой ингибитор протеасомы. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дозе от 0,5 мг/м^2 до 2,5 мг/м^2, например, от 1 мг/м^2 до 1,5 мг/м^2, например, раз в три дня или раз в неделю.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с аллопуринолом (ZYLOPRIM®). Аллопуринол, также известный как 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(2H)-он, является аналогом пурина. В одном варианте осуществления аллопуринол вводят в дозе примерно от 50 мг до 1000 мг, например, от 100 мг до 600 мг или от 200 до 300 мг, перорально, например, один раз в день или один раз в два дня.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с преднизоном и/или циклофосфамидом. В одном варианте осуществления преднизолон вводят в дозе от 0,2 мг/кг до 2 мг/кг, например, от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг, например, один раз в день. В одном варианте циклофосфамид вводят в дозе от 0,2 г до 2 г, например, от 0,5 г до 1 г, например, один раз в день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с ритуксимабом (RITUXAN®). Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против CD20. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в дозе от 100 мг/м^2 до 500 мг/м^2, например, от 200 мг/м^2 до 450 мг/м^2 или от 300 мг/м^2 до 400 мг/м^2, внутривенно, например, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в четыре недели или один раз в восемь недель.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с блисибимодом. Близибимод, также известный как A-623 или AMG 623, является селективным антагонистом фактора активации B-клеток (BAFF, также известный как стимулятор B-лимфоцитов или BLyS).

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят с будесонидом. В одном варианте осуществления будесонид представляет собой NEFECON®, состав для перорального применения, который высвобождает будесонид.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят с валсартаном и/или пробуколом. В одном варианте осуществления валсартан вводят в дозе от 50 мг/день до 200 мг/день, например, от 80 мг/день до 160 мг/день. В одном варианте осуществления пробукол вводят в дозе от 500 мг/день до 1000 мг/день, например, от 700 мг/день до 800 мг/день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с OPL-CCL2-LPM. OPL-CCL2-LPM представляет собой рекомбинантный слитый белок, состоящий из хемокина CCL2 человека (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1),

слитого с усеченной формой ферментативно активного домена A1 голотоксина *Shigella dysenteriae* (SA1). В одном варианте осуществления OPL-CCL2-LPM вводят в дозе от 0,001 мг/кг до 1 мг/кг, например, от 0,01 мг/кг до 0,5 мг/кг или от 0,05 мг/кг до 0,1 мг/кг, например, внутривенно.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с метилпреднизолоном. В одном варианте осуществления метилпреднизолон вводят в дозе от 0,1 мг/кг до 2 мг/кг/день, например, от 0,2 мг/кг/день до 1,5 мг/кг/день или от 0,5 мг/кг/день до 1 мг/кг/день, например, перорально.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с сиролимусом. Сиролимус, также известный как рапамицин, может ингибировать механизмы передачи сигналов, зависящие от рецептора IL-2 и других цитокинов, посредством воздействия на mTOR и тем самым блокируя активацию Т- и В-клеток. В одном варианте осуществления сиролимус вводят в дозе от 0,2 мг/день до 2 мг/день, например, от 0,5 мг/день до 1 мг/день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с блокатором ренин-ангиотензиновой системы (RAS). Например, блокатор RAS может представлять собой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) или блокатор рецептора AT1 (ARB). Примеры ингибиторов ACE, которые можно использовать в комбинации с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, включают, например, беназеприл (LOTENSIN®), каптоприл, эналаприл (VASOTEC®), фозиноприл, лизиноприл (ZESTRIL®), моэксиприл (UNIVASC®), периндоприл (ACEON ®), квинаприл (ACCUPRIL®), рамиприл (ALTACE®) или трандолаприл (MAVIK®). Типичные блокаторы рецептора AT1, которые можно использовать в комбинации с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, включают, например, кандесартан (ATACAND®), эпросартан (TEVETEN®), ирбесартан (AVAPRO®), лозартан (COZAAR®), олмесартан (BENICAR®), телмисартан (MICARDIS®) или валсартан (DIOVAN®).

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с фостаматинибом. Фостаматиниб является пролекарством активного соединения таматиниба (R-406), которое является ингибитором фермента тирозинкиназы селезенки (Syk). В одном варианте осуществления фостаматиниб вводят в дозе примерно от 50 до 200 мг, например, от 100 до 150 мг, например, перорально, например, один раз день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с парикальцитолом. В одном варианте осуществления парикальцитол вводят в дозе примерно от 0,2 мг до 2 мг, например, от 0,5 мг до 1 мг, например, один раз в день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с рамиприлом. В одном варианте осуществления рамиприл вводят в дозе примерно от 0,5 до 5 мг, например, от 1 до 4 мг или от 2 до 3 мг, например, один раз в день.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE). В одном варианте осуществления ингибитор АПФ представляет собой эналаприл (VASOTEC®).

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с иммунодепрессантом. В одном варианте осуществления иммунодепрессант представляет собой такролимус. Такролимус, также известный как FK-506 или фужимицин, представляет собой макролидный ингибитор кальциневрина.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с омега-3жирными кислотами.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят в комбинации с CCX168. CCX168 представляет собой пероральный ингибитор C5aR.

Типичные методы лечения, которые можно использовать в комбинации с молекулой антитела или композицией, описанной в настоящем документе, для лечения или профилактики других расстройств, также описаны в разделе «Способы лечения или профилактики расстройств» в настоящем документе.

Способы диагностики

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к диагностическому способу детектирования APRIL in vitro (например, в биологическом образце, таком как биопсийный материал или образец крови) или in vivo (например, визуализация in vivo у субъекта). Способ включает: (i) приведение образца в контакт с молекулой антитела, описанного в настоящем документе, или введение молекулы антитела субъекту; (необязательно) (ii) приведение в контакт референсного образца, например, контрольного образца (например, контрольного биологического образца, такого как образец биопсийного материала или крови) или контрольного субъекта с молекулой антитела, описанной в настоящем документе; и (iii) детектирование образования комплекса между молекулой антитела и APRIL в образце или у субъекта или контрольном образце или у контрольного субъекта, где изменение, например, статистически значимое изменение образования комплекса в образце или у субъекта относительно контрольного образца или контрольного субъекта указывает на присутствие APRIL в образце. Молекула антитела может быть прямо или опосредованно помечена детектируемым веществом для облегчения деетктирования связанного или несвязанного антитела. Подходящие обнаруживаемые вещества включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы и радиоактивные материалы, как описано выше и более подробно описано ниже.

Термин «образец», по отношению к образцам, используемым для детектировани полипептида (например, APRIL) или нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, включает, не ограничиваясь этим, клетки, клеточные лизаты, белки или мембранные экстракты клеток, жидкости организма, такие как кровь или образцы тканей, такие как биопсии.

Комплексообразование между молекулой антитела и APRIL можно детектировать посредством измерения или визуализации либо молекулы антитела, связанной с APRIL, либо несвязанной молекулы антитела. Можно использовать любые подходящие анализы детектирования, и обычные анализы детектирования включают твердофазный

иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (РИА) или иммуногистохимию тканей. В качестве альтернативы мечению молекулы антитела присутствие APRIL можно определить в образце с помощью конкурентного иммуноанализа с использованием стандартов, меченных детектируемых веществом, и немеченой молекулы антитела. В этом анализе объединяют биологический образец, меченые стандарты и молекулу антитела и определяют количество меченого стандарта, связанного с немеченой связывающей молекулой. Количество APRIL в образце обратно пропорционально количеству меченого стандарта, связанного с молекулой антитела.

Молекулы антител, описанные в настоящем документе, можно использовать для диагностики расстройств, которые можно лечить или профилактировать с использованием молекул антител, описанных в настоящем документе. Способы обнаружения или диагностики, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с другими способами, описанными в настоящем документе, для лечения или профилактики расстройства, описанного здесь.

Другие аспекты и варианты осуществления

В одном аспекте изобретение относится к композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей молекулу антитела, описанную в настоящем документе. В одном варианте осуществления композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей вариабельную область тяжелой цепи (VH), вариабельную область легкой цепи (VL) или обе молекулы антитела, описанной в настоящем документе. В одном варианте осуществления молекула нуклеиновой кислоты кодирует тяжелую цепь (HC), легкую цепь (LC) или обе молекулы антитела, описанной в настоящем документе. В одном аспекте изобретение относится к вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты, описанную в настоящем документе. В одном аспекте изобретение относится к клетке, например, выделенной клетке, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, описанную в настоящем документе, или вектор, описанный в настоящем документе.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему молекулу антитела, описанную в настоящем документе, и инструкции по применению молекулы антитела.

В одном аспекте раскрытие включает контейнер, содержащий молекулу антитела, описанную в настоящем документе.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения молекулы анти-APRIL антитела, включающему культивирование клетки, описанной в настоящем документе, в условиях, которые обеспечивают продукцию молекулы антитела, тем самым продуцируя молекулу антитела.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает выделение молекулы антитела.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения IgA-

нефропатии, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение IgA-нефропатии.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту внутривенно.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в дозе от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг, например, от 0,2 мг/кг до 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 10 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг, от 1 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 1 мг/кг до 2 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 1 мг/кг и 3 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг или от 1 мг/кг до 5 мг/кг.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в фиксированной дозе от 10 мг до 1000 мг, например, от 10 мг до 500 мг, от 10 мг до 250 мг, от 10 мг до 150 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 250 мг до 500 мг, от 150 мг до 500 мг, от 100 мг до 500 мг, от 50 мг до 500 мг, от 25 мг до 250 мг, от 50 мг до 150 мг мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 150 мг, от 100 мг до 200 мг или от 150 мг до 250 мг.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в восемь недель, один раз в месяц, один раз в два месяца или один раз в три месяца.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA в периферической ткани, например, в сыворотке, ткани слизистой оболочки, костном мозге или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA1. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA1 в полимерной форме (pIgA1). В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA1 с вариантами O-связанного гликозилирования (например, аберрантным или уменьшенным составом галактозы в шарнирной области CH1).

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает определение уровня IgA в образце периферической ткани субъекта, например, выбранном из сыворотки, ткани слизистой оболочки или костного мозга.

В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту второго лекарственного средства, используемого для лечения IgA-нефропатии. В одном варианте осуществления второе лкарственной средство выбирают из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора рецепторов ангиотензина (ARB), омега-3 жирных кислот, иммунодепрессанта (например, кортикостероида, например, преднизона), статина, микофенолата мофетила или любой их комбинации.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения диабетической нефропатии, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение диабетической нефропатии.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения рака, включающему

введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение рака.

В варианте осуществления рак представляет собой рак крови. В одном варианте осуществления гемобластоз выбирают из В-клеточной неходжкинской лимфомы, хронического лимфолейкоза (CLL), лимфомы Ходжкина, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема или лимфоплазмоцитарной лимфомы. В одном варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения иммунопролиферативного заболевания, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение иммунопролиферативного расстройства.

В одном варианте осуществления иммунопролиферативное заболевание представляет собой моноклональную IgA гипергаммаглобулинемию.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения васкулита, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение васкулита.

В варианте осуществления васкулит представляет собой васкулит почек. В одном варианте осуществления васкулит представляет собой васкулит, ассоциированный с IgA (например, пурпура Шенлейна-Геноха) или постстрептококковый гломерулонефрит.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения аутоиммунного расстройства, где способу включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение аутоиммунного заболевания.

В одном варианте осуществления аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, линейного IgA-зависимого буллезного заболевания (например, линейного иммуноглобулин А (IgA)-зависимого дерматоза) или IgA-опосредованного приобретенного буллезного эпидермолиза (EBA).

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения IgA-зависимой пузырчатки, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение IgA-зависимой пузырчатки.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения целиакии, где способу включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение целиакии.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения алкогольного цирроза печени, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, тем самым обеспечивая лечение алкогольного цирроза печени.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровня IgA в клетке или у субъекта, где способ включает приведение в контакт с клеткой или субъектом или введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной здесь, тем самым обеспечивая снижение уровня IgA.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту внутривенно.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в дозе от 0,1 мг/кг до 50 мг/кг, например, от 0,2 мг/кг до 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 10 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 3 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 2 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг, от 1 мг/кг до 1,5 мг/кг, от 1 мг/кг до 2 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг, от 1 мг/кг и 3 мг/кг, от 1 мг/кг до 2,5 мг/кг или от 1 мг/кг до 5 мг/кг.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят субъекту в фиксированной дозе от 10 мг до 1000 мг, например, от 10 мг до 500 мг, от 10 мг до 250 мг, от 10 мг до 150 мг, от 10 мг до 100 мг, от 10 мг до 50 мг, от 250 мг до 500 мг, от 150 мг до 500 мг, от 100 мг до 500 мг, от 50 мг до 500 мг, от 25 мг до 250 мг, от 50 мг до 150 мг мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 150 мг, от 100 мг до 200 мг или от 150 мг до 250 мг.

В одном варианте осуществления молекулу антитела вводят один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в восемь недель, один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA в периферической ткани, например, в сыворотке, ткани слизистых оболочек, костном мозге или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA1. В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA1 в полимерной форме (pIgA1). В одном варианте осуществления введение молекулы антитела снижает уровень IgA1 с вариантами O-связанного гликозилирования (например, аберрантным или уменьшенным составом галактозы в шарнирной области CH1).

В одном аспекте изобретение относится к применению молекулы антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, для лечения или в производстве лекарственного средства для лечения расстройства, описанного в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к молекуле антитела, описанной в настоящем документе, или композиции, описанной в настоящем документе, для применения в лечении расстройства, описанного в настоящем документе.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу детектирования

молекулы APRIL, где способ включает контактирование клетки или образца от субъекта с молекулой антитела, описанной в настоящем документе, тем самым детектируя молекулу APRIL.

В одном варианте осуществления молекула антитела связана с детектируемой меткой. В одном варианте осуществления молекулу APRIL детектируют in vitro или ex vivo. В другом варианте осуществления молекулу APRIL детектируют in vivo.

Примеры

Пример 1: влияние молекулы анти-APRIL антитела на уровни аберрантно гликозилированного IgA в сыворотке

В настоящем исследовании при введении репрезентативной молекулы анти-APRIL антитела, mAb 2419-1406, наблюдали дозозависимое снижение уровня аберрантно гликозилированного Ig A (a-gA) в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем, и дозозависимая ответная реакция обычно наблюдалась во времени до ниже предела определения.

Результаты

После введения дозы антитела наблюдали дозозависимое снижение уровня a-g IgA в сыворотке по сравнению с исходным уровнем в зависимости от уровня на определенную временную точку. Максимальное среднее (медианное) процентное снижение уровня a-g IgA в сыворотке варьировалось в диапазоне от -24,35% (-28,13%) в группе с дозой 0,5 мг/кг (соответствует наблюдаемому 3,554 [2,730] мкг/мл) до -71,61% (-68,94%) в группе с дозой 12,0 мг/кг (соответствует наблюдаемому 1,920 [1,750] мкг/мл), и зависимость доза-эффект обычно наблюдали во времени до минимумов, которые имели место на неделе 4 для группы с дозой 0,5 мг/кг и на неделе 12 для группы с дозой 12,0 мг/кг (таблица 10).

Подавление уровня a-g IgA в сыворотке было обратимым, с реакцией, зависящей от дозы, во времени до восстановления в течение периода наблюдения: среднее (медианное) процентное изменение в группах с дозами 0,5; 2,0; 6,0 и 12,0 мг/кг через 16 недель после введения дозы составило -18,16% (-21,43%), -15,41% (-8,25%), -9,93% (-21,21%) и -50,05% (-45,65%) соответственно (таблица 10). В целом тенденции для японцев и неяпонцев были сходными, как и для субъектов в целом (фиг. 1).

Таблица 10

Аберрантно гликозилированный иммуноглобулин A: обобщенные данные по лечению - любая этническая принадлежность (популяция с исследованием фармакодинамики)

		неделя 4		неделя 8		неделя 12		неделя 16	
Статистика	**Исходное значение**	**Наблюдаемое значение**	**% изменение**	**Наблюдаемое значение**	**% изменение**	**Наблюдаемое значение**	**% изменение**	**Наблюдаемое значение**	**% изменение**
a-g IgA (мкг/мл): плацебо									
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Среднее значение (Med)	5,658 (6,130)	5,909 (6,285)	3,80 (-1,65)	5,806 (5,545)	2,95 (0,61)	5,289 (5,570)	-4,29 (-4,76)	5,355 (5,570)	-4,94 (-10,37)
SD	1,751	2,177	26,839	1,894	17,083	1,375	14,028	1,982	22,678
Минимальное, максимальное	2,750, 8,280	1,960, 8,970	-28,7, 51,8	2,460, 7,910	-18,4, 32,5	2,840, 6,870	-28,3, 16,2	2,370, 8,400	-33,2, 42,1
a-g IgA (µg/mL): antibody 0,5 mg/kg									
n	7	7	7	6	6	7	7	7	7
Среднее значение (Med)	4,804 (4,100)	3,554 (2,730)	-24,35 (-28,13)	3,965 (3,265)	-20,59 (-20,13)	3,719 (3,050)	-18,51 (-27,08)	3,814 (2,730)	-18,16 (-21,43)
SD	2,674	1,908	14,671	2,155	10,658	1,659	22,408	1,922	18,574
Минимальное, максимальное	2,660, 10,700	2,270, 7,690	-44,6, -5,3	2,270, 8,120	-36,6, -5,9	2,430, 6,680	-38,0, 20,0	2,600, 7,700	-38,2, 10,8
a-g IgA (мкг/мл): антитело 2,0 мг/кг									
n	7	7	7	6	6	5	5	5	5
Среднее значение (Med)	5,363 (5,160)	2,517 (2,580)	-53,46 (-50,19)	3,615 (3,490)	-34,44 (-32,16)	4,310 (4,170)	-24,66 (-19,65)	4,836 (4,670)	-15,41 (-8,25)

SD	0,985	0,715	7,710	1,246	17,806	1,568	17,060	1,775	19,981
Минимальное, максимальное	4,660, 7,540	1,510, 3,870	-67,6, -44,5	2,320, 5,310	-54,6, -8,9	2,510, 6,740	-51,5, -10,6	2,820, 7,560	-45,6, 1,7
a-g IgA (мкг/мл): антитело 6 мг/кг									
n	7	7	7	7	7	6	6	7	7
Среднее значение (Med)	6,270 (6,170)	3,435 (4,060)	-44,80 (-49,89)	2,756 (2,910)	-54,93 (-56,52)	5,293 (5,495)	-25,73 (-20,94)	5,771 (7,030)	-9,93 (-21,21)
SD	3,807	2,030	26,244	1,577	14,598	3,346	24,709	3,817	47,555
Минимальное, максимальное	1,150, 11,800	0,500, 5,280	-79,4, 6,0	0,500, 4,620	-73,6, -26,1	0,500, 9,830	-56,5, 11,0	0,515, 10,700	-55,2, 83,6
a-g IgA (мкг/мл): антитело 12 мг/кг									
n	7	7	7	6	6	7	7	7	7
Среднее значение (Med)	6,960 (7,980)	2,913 (2,590)	-56,70 (-53,47)	2,518 (2,190)	-62,95 (-66,72)	1,920 (1,750)	-71,61 (-68,94)	3,374 (3,880)	-50,05 (-45,65)
SD	3,312	1,562	10,965	1,683	10,546	0,981	5,432	1,811	11,621
Минимальное, максимальное	1,700, 11,600	0,791, 5,610	-77,4, -42,1	0,508, 5,600	-74,3, -48,1	0,528, 3,670	-79,5, -64,1	0,976, 6,350	-75,6, -42,5
a-g IgA (мкг/мл): плацебо[2] + вакцина									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Среднее значение (Med)	4,910 (4,350)	4,510 (4,150)	-5,62 (-4,75)	4,684 (4,890)	-1,38 (-6,10)	5,008 (5,300)	3,23 (2,71)	4,510 (4,600)	-5,79 (-14,37)
SD	2,232	1,684	7,965	1,670	12,980	2,052	14,190	1,775	17,310

Минимальное, максимальное	2,950, 8,280	2,810, 6,940	-16,2, 5,9	2,770, 7,040	-15, -12,4	2,560, 7,680	-13,2, 21,8	2,280, 7,090	-22,7, 18,6
a-g IgA (мкг/мл): вакцина+антитело 6,0 мг/кг									
n	10	9	9	9	9	9	9	9	9
Среднее значение (Med)	5,706 (4,375)	2,920 (2,460)	-53,91 (-57,87)	2,241 (1,510)	-65,54 (-67,69)	3,502 (3,240)	-44,93 (-41,36)	4,511 (3,100)	-26,24 (-28,41)
SD	3,314	1,809	10,334	1,604	13,381	2,214	16,720	2,484	8,524
Минимальное, максимальное	1,960, 12,500	1,030, 6,420	-63,9, -33,2	0,594, 4,810	-80,7, -33,1	0,961, 7,330	-76,7, -25,2	2,110, 9,090	-34,2, -8,8

Макс=максимум; Мед=медиана; Мин=минимум; N=количество субъектов в популяции с исследованием фармакодинамики; n=количество оцениваемых субъектов; PD=фармакодинамика; SD=стандартное отклонение

[1] Все субъекты, получавшие плацебо в когортах 1-4,

[2] Все субъекты, получавшие плацебо в когорте 5,

[3] % Изменение: процентное изменение по сравнению с исходным уровнем

Анализ

По данным исследования репрезентативной молекулы антитела с однократной возрастающей дозой у здоровых участников, молекула антитела снижала уровни IgA и аберрантно гликозилированного IgA1 (a-g IgA1) в сыворотке крови. Концентрацию аберрантно гликозилированного IgA1 измеряли во время исследования с использованием валидированного метода на основе ELISA с использованием планшетов, покрытых KM55 [крысиный анти-(a-g IgA1)] со связанными стандартами и образцами, впоследствии детектированные с помощью античеловеческого IgA.

На исходном уровне концентрация a-g IgA варьировалась от 5,4 до 7,0 мкг/мл в когортах (таблица 11). Напротив, исходные уровни общего IgA варьировались от 2076 до 2866 мкг/мл. Таким образом, сывороточный a-g IgA в этой популяции здоровых участников составлял примерно от 0,19 до 0,27% от общего сывороточного IgA на исходном уровне.

После введения дозы антитела в исследовании наблюдали дозозависимое снижение уровня a-g IgA1 в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем на временные точки. На пике минимальной концентрации a-g IgA отношение a-g IgA к общему IgA колебалось от 0,17% до 0,23% от общего IgA на соответствующую временную точку.

Полученные данные показывают, что a-g IgA составлял примерно от 0,19% до 0,27% от общего IgA в начале исследования, при минимальной концентрации a-g IgA отношение a-g IgA к общему IgA колебалось от 0,17% до 0,23%, и у здоровых добровольцев антитело 2149-1406 достоверно снижало как общий IgA, так и a-g IgA, но существенно не изменяло соотношение аберрантно гликозилированного IgA к общему IgA.

Таблица 11

Изменения уровня IgA, a-g IgA и соотношения a-g IgA к общему IgA в сыворотке крови во времени

	BL IgA (мг/дл)	BL IgA (мкг/мл)	BL a-g IgA (мкг/мл)	BL соотношение, a-g IgA/IgA	Наименьшее наблюдаемое значение a-g IgA (мкг/мл)	Наблюдаемая временная точка с наименьшим значением a-g IgA	уровень IgA (мкг/мл)	Соотношение a-g IgA/IgA
Объединенное PBO (n=8)	231,1	2311	5,7	0,0025	5,36	Неделя 16	2300	0,0023
0,5 мг/кг антитела (n=7)	207,6	2076	4,8	0,0023	3,55	Неделя 4	1843	0,0019
2,0 мг/кг антитела (n=7)	284,4	2844	5,4	0,0019	2,52	Неделя 4	1507	0,0017
6,0 мг/кг антитела (n=7)	286,6	2866	6,3	0,0022	2,76	Неделя 8	1237	0,0022
12,0 мг/кг антитела (n=7)	261	2610	7	0,0027	1,92	Неделя 12	1154	0,0017
Плацебо+вакцина (n=5)	220,3	2203	5,7	0,0026	4,51	Неделя 4	2208	0,0020
антитело+вакцина (n=10)	226,6	2266	4,9	0,0022	2,24	Неделя 8	1060	0,0021

Пример 2: исследование по оценке фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и переносимости подкожно вводимого анти-APRIL антитела

В данном открытом исследовании фазы 1 с восходящей однократной дозой (SAD) оценивают фармакокинетику (PK), безопасность и переносимость и фармакодинамику (PD) при подкожном (п/к) введении репрезентативной молекулы анти-APRIL антитела, mAb 2419-1406, у здоровых участников мужского и женского пола неяпонского и японского происхождения в возрасте от 18 до 55 лет. Результаты могут быть использованы при планировании и выборе дозы в других исследованиях, а также предоставить данные, касающиеся лечения IgAN.

Критерии включения:

Здоровых участников для данного исследования выбирают из мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет на основании медицинского обследования перед проведением исследования (анамнез, медицинский осмотр, основные витальные показатели, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях и клинические лабораторные анализы). Участники должны соответствовать следующим критериям на время первоначального скрининга: лейкоциты (от 3000 до 12000/мм^3), тромбоциты (>150000/мм^3), гемоглобин (>13 г/дл для мужчин и>11 г/дл для женщин), расчетная скорость клубочковой фильтрации (>80 мл/мин/1,73 м^2), креатинин в сыворотке (<1,25 × верхняя граница нормы (ULN)), глюкоза (<115 мг/дл после 8 ч голодания), IgG в сыворотке (≥6,0 г/л для участников в возрасте 18 лет или ≥7,0 г/л для участников в возрасте ≥ 19 лет), сывороточный IgM (≥0,4 г/л), сывороточный IgA (≥0,4 г/л для участников в возрасте 18 лет или ≥ 0,8 г/л для участников в возрасте ≥ 19 лет) и индекс массы тела (ИМТ) от 17 до 32 кг/м2.

Режим дозирования:

Репрезентативную молекула антитела вводили подкожно (п/к) в начальной дозе 200 мг в когорте 1. Дозы в когортах 2 и 3 можно вводить в виде одной или двух подкожных инъекций. Дозы в когорте 2 могут быть скорректированы на основе данных из когорты 1, а дозы для когорты 3 могут быть скорректированы на основе данных как из когорты 1, так и из когорты 2, при этом общая доза не должна превышать 800 мг. Самая высокая потенциальная разовая доза составляет 800 мг, вводимая подкожно (в необязательной когорте 3), что примерно эквивалентно 9,1 мг/кг при массе тела 70 кг и биодоступности 80%.

Начальная доза была выбрана с учетом мишени антитела и механизма действия, данных токсикологии in vitro/in vivo, отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL), наблюдаемого в токсикологическом исследовании на яванских макаках, и данных предшествующего первого исследования на людях с репрезентативной молекулой антитела.

Примерные уровни доз для каждой когорты приведены в таблице 12.

Таблица 12

Примерный уровень доз для каждой когорты

Когорты	Лечение
Когорта 1	200 мг mAb (1 мл инъекции)
Когорта 2	400 мг mAb (2 мл инъекции)
Когорта 3	не превышает 800 мг mAb

Дозы в когортах 2 и 3 можно вводить в виде 1 или 2 подкожных инъекций, при этом общая доза не должна превышать 800 мг mAb. Потенциальная доза 400 мг mAb 2419-1406, вводимая подкожно в когорте 2, может быть дополнительно скорректирована на основе данных из когорты 1, а решение для когорты 3 может быть принято на основе данных из когорт 1 и 2. Дозы могут быть выбраны таким образом, чтобы они не превышали максимально допустимую дозу 800 мг. Дозы в группах 2 и 3 можно вводить в виде 1 или 2 подкожных инъекций.

Дизайн исследования:

Исследование проводят в 3 когортах с последовательным дозированием. На сутки 1 однократную дозу репрезентативной молекулы антитела вводят подкожно утром примерно через 30 мин после легкого приема пищи. Что касается участников в когорте 1, то 2 участникам сначала вводят дозу и наблюдают в течение 24 ч за возможными непредвиденными нежелательными явлениями (НЯ). После успешного периода наблюдения оставшиеся участники в когорте 1 затем получают дозу антитела. Уровень дозирования для участников в когорте 2 может быть изменен на основе данных исследования когорты 1. Когорта 3 представляет собой оптимальную когорту, которая может оценить дополнительный уровень дозы. Уровень дозирования в когорте 3 можно определить на основе данных, полученных из когорты 1 и 2. Дизайн исследования для каждой когорты в этом исследовании приведен в таблице 13.

Таблица 13

Идентификация дизайна исследования

	Когорта 1	**Когорта 2**	**Когорта 3**
Формуляция дозы	Раствор	Раствор	Раствор
Активность разовой дозы	200 мг/мл	200 мг/мл	200 мг/мл
Уровень дозы	200 мг	400 мг	TBD (не превышает 800 мг)
Объем инъекции	1,0 mL	2,0 mL	TBD
Путь введения	п/к	п/к	п/к
Место введения	Живот	Живот	Живот

Отбор образцов для фармакокинетического исследования начинается на сутки 1, и образцы отбирают до последнего контрольного визита на сутки 112. Образцы для исследования фармакодинамики (общий уровень IgA, IgG и IgM) и образцы для APRIL, a-g IgA, антилекарственных антител (ADA), секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и IgA в слюне также отбирают во время исследования.

Участники находятся под наблюдением для выявления НЯ и СНЯ во время исследования и должным образом сопровождаются, чтобы гарантировать разрешение НЯ. Следующие условия могут привести к прекращению исследования и прекращению/исключению участников: любое НЯ тяжелой степени, имеющее причинно-следственную связь, или любое СНЯ, имеющее причинно-следственную связь; симптоматическая гипотензия (систолическое АД <85 мм рт. ст. и/или снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. на основании 3 измерений систолического АД), тахикардия (ЧСС > 120 ударов в минуту продолжительностью более 30 мин или с нарушением сознания), АЛТ ≥ 3 × ULN, АСТ ≥3 × ULT, креатинин сыворотки >1,5 × ULT, снижение по сравнению с исходным уровнем концентрации гемоглобина >3 г/дл, количество лейкоцитов <1500/мм^3 и/или тромбоцитов <50 000/мм^3.

Отбор образцов:

Образцы цельной крови объемом примерно 5 мл на каждую временную точку (начиная с суток 1 и до последнего контрольного визита на сутки 112) отбирают для определения концентраций репрезентативной молекулы антитела в сыворотке для фармакокинетических исследований. Образцы для исследования фармакодинамики (общий иммуноглобулин IgA, IgG и IgM) и образцы для анализа APRIL, аберрантно гликозилированного иммуноглобулина A (a-gIgA), антилекарственного антитела (ADA), секреторного иммуноглобулина A (sIgA) и IgA в слюне также отбирают во время исследования. IgG в слюне также собирают на каждую временную точку для измерения уровня IgG в слюне. В частности, образцы цельной крови объемом примерно 3,5 мл для определения Ig и 5 мл для определения APRIL, a-g IgA и sIgA отбирают на различные временные точки. Для оценки влияния репрезентативной молекулы антитела на параметры PD сыворотку оценивают на уровни Ig (общий IgA, IgG и IgM). В сыворотке также определяют APRIL, a-g IgA и sIgA. IgA в слюне также оценивают в образцах слюны, отобранных на различные временные точки.

Измеренные параметры конечной точки:

Для фармакокинетики (PK) определяют следующие параметры: Cmax (первичная), AUC0-inf (первичная), $AUC_{0\text{-last}}$ (первичная), C_{last} (вторичная), tmax (вторичная), T_{last} (вторичная), t1/2(вторичная), $AUC_{0\text{-}28d}$ (вторичная), $AUC_{0\text{-}112d}$ (вторичная), $\%AUC_{ex}$ (вторичная), Vd/F (вторичная) и CL/F (вторичная).

В целях оценки безопасности определяют следующие параметры: физикальное обследование, витальные показатели (артериальное давление, пульс, частота дыхания и температура ротовой полости), клинические лабораторные анализы (гематология, клиническая биохимия, анализ мочи и реакция на антитела к сильнодействующим препаратам), оценка места инъекции, визуальная аналоговая шкала боли и нежелательные явления (НЯ).

Для оценки фармакодинамики (PD) определяют следующие параметры: изменение по сравнению с исходным уровнем общего уровня IgG, IgA и IgM в сыворотке и время до восстановления; изменение уровня a-g IgA в сыворотке крови; изменение уровней APRIL в

плазме или сыворотке; изменение уровней sIgA в сыворотке; изменения уровня IgA в слюне; отношения между PK и PD/исследовательскими конечными точками.

Также определяют следующие дополнительные параметры: характеристика уровней ADA; оценка влияние статуса ADA на параметры фармакокинетики mAb 2419-1406.

%AUCex=процент AUC0-inf, полученный путем экстраполяции; AUC=площадь под кривой зависимости концентрации от времени; $AUC_{0\text{-}28d}$=площадь под кривой концентрации от нулевого времени до суток 28; $AUC_{0\text{-}112d}$=AUC от нулевого времени до суток 112; $AUC_{0\ inf}$=AUC от нулевого времени, экстраполированного на бесконечность; $AUC_{0\text{-}last}$=AUC от нулевого времени до последней измеряемой концентрации; CL/F=кажущийся клиренс; Clast=время последней концентрации сыворотки; $t_{1/2}$=кажущийся конечный период полувыведения; sIgA=секреторный иммуноглобулин A; t_{last}=время последней измеряемой наблюдаемой концентрации; t_{max}=время максимальной концентрации в сыворотке; VAS=визуальная аналоговая шкала; и Vd/F=кажущийся объем распределения.

Анализ:

Сыворотку анализируют на уровни Ig (общий уровень IgA, IgG и IgM) для оценки влияния репрезентативной молекулы антитела на параметры PD. Сыворотку также анализируют на APRIL, a-g IgA и sIgA. Данные, собранные в ходе исследования, подвергаются статистическому анализу. Описательная статистика для непрерывных переменных суммируется по группам лечения и включает количество участников, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, минимум и максимум; описательная статистика для категорийных данных суммируется по группам лечения с использованием подсчета частоты и процентов. Описательная статистика для PK-параметров включает количество наблюдений, среднее арифметическое, стандартное отклонение, процентный арифметический коэффициент вариации (%CV) и среднее геометрическое, медиану, геометрический %CV, минимум и максимум. Данные, сгруппированные по когортам и в целом (все когорты), при необходимости анализируют по отдельности. Все анализы безопасности выполняются с использованием популяции с оценкой безопасности.

Фармакокинетический анализ проводят с использованием данных для всех участников, отнесенных к популяции PK. Концентрации антител в сыворотке указаны для каждого участника. Два ряда сводных статистических данных по концентрации антитела в сыворотке представлены по уровню дозы; первый ряд объединяет этнические группы, и второй ряд стратифицирует каждый уровень дозы по этнической группе. Индивидуальные и средние кривые зависимости концентрации антитела от времени строятся для каждого уровня дозы как в линейной, так и в логарифмической шкале. Параметры фармакокинетики, описанные в разделе «Измеряемые параметры», суммированы по уровню дозы для неяпонцев, японцев и всех участников с использованием описательной статистики. Некомпартментальные PK-параметры рассчитываются с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin® версии 8.0 или выше. Фармакокинетическое/ФД-моделирование можно использовать для дальнейшей характеристики данных и сообщать

об этом отдельно.

Фармакодинамика для общего IgA, IgG и IgM и других соответствующих маркеров, применимых к PD, в сыворотке или соответствующем матриксе (с использованием необработанных данных, отклонений от исходных данных и процентного изменения по сравнению с исходным уровнем, в зависимости от ситуации) суммируются с использованием описательной статистики и отображаются в виде графика во времени. Исходные данные берутся как последнее измерение перед введением антитела или, если они недоступны, вместо них используется значение, полученное при скрининге. При необходимости может быть выполнен исследовательский анализ PK/PD между концентрациями исследуемого препарата в сыворотке и оценками PD.

Образцы сыворотки анализируют на антитела, связывающиеся с репрезентативной молекулой антитела (ADA), и информируют о титре подтвержденных положительных образцов. Сводная таблица подтвержденных положительных или отрицательных результатов ADA представлена в зависимости от лечения (доза молекулы антитела) и дня исследования в зависимости от группы безопасности. Кроме того, титры ADA суммируются по дням лечения и исследования. Также анализируется влияние ответа ADA на параметры PK.

Клинические лабораторные анализы

Выполняют анализы, подробно описанные в таблице 14.

Таблица 14

Клинические лабораторные тесты

Лабораторные анализы	Параметры
Гематология	Базофилы (процентное и абсолютное количество)
	Эозинофилы (процентное и абсолютное количество)
	Гематокрит
	Гемоглобин
	Лимфоциты (процентное и абсолютное количество)
	Средний корпоскулярный гемоглобин
	Средняя концентрация корпоскулярного гемоглобина
	Средний корпоскулярный объем
	Моноциты (процентное и абсолютное количество)
	Нейтрофилы (процентное и абсолютное количество)
	Количество тромбоцитов
	Количество эритроцитов
	Показатель анизоцитоза эритроцитов
	Количество лейкоцитов

Клинические биохимичесие показатели	Альбумин
	Щелочная фосфатаза
	АЛТ
	АСТ
	Кальций
	Хлориды
	Общий холестерин
	Креатинин
	Гамма-глютамил-транфераза
	Скорость клубочковой фильтрации (рассчитана по уравнению CKD-EPI)
	Глюкоза (голодание [8 ч])
	Лактатдегидрогеназа
	Фосфор
	Калий
	Натрий
	Общий билирубин (если он выходит за пределы диапазона, измеряют прямой и непрямой билирубин)
	Общий белок
	Триглицериды
	Мочевая кислота
Анализ мочи	Билирубин
	Кровь
	Креатинин
	Глюкоза
	Кетоны
	Лейкоциты
	Нитриты
	pH и удельный вес
	Белок
	Уробилиноген
	Микроскопический анализ (только при аномальных результатах анализа мочи с использованием тест-полосок)
Серология	HBsAg

	Антитела на вирус гепатита С
	HBcAb
	HIV ELISA
Анализ мочи на сильнодействующие препараты	Амфетамины
	Барбитураты
	Бензодиазепины
	Каннабиноиды
	Кокаин
	Метилендиоксиметамфетамин
	Опиаты
	Фенциклидин
	Пропоксифен
Тест на беременность	β-ХГЧ в сыворотке/моче (только WOCBP)
Другие	FSH (только визит для скрининга, ограничивается участниками женского пола, у которых недетородный потенциал нуждается в подтверждении)

Результаты

Дизайн исследования с тремя когортами, описанный в приведенном выше протоколе, был расширен следующим образом:

В исследование были включены четыре последовательные когорты по 12 участников в каждой (всего 48 человек, в том числе 9 человек японской нации). Участникам вводили mAb 2419-1406 (раствор 200 мг/мл) подкожно (п/к). Дозы для групп с 1 по 4 составляли 200 мг (одна подкожная инъекция по 1 мл), 400 мг (две подкожных инъекции по 1 мл), 400 мг (одна подкожная инъекция по 2 мл) и 600 мг (одна подкожная инъекция по 2 мл+одна подкожная инъекция по 1 мл) соответственно. Участникам подкожно вводили исследуемый препарат на сутки 1, затем их выписывали из учреждения на сутки 2 и проводили наблюдаление в течение 112 суток амбулаторно. Стандартные оценки безопасности и забор крови для ПК и ФД проводили через регулярные промежутки времени.

48 участников были зарегистрированы и получили дозу исследуемого препарата. Когорты 1 и 2 завершили визиты в исследовании. Когорты 3 и 4 завершили дозирование, и в настоящее время продолжаются визиты для последующего наблюдения. mAb 2419-1406, введенное в виде подкожной инъекции, хорошо переносилось, не было серьезных нежелательных явлений (НЯ) или НЯ, которые привели бы к прекращению исследования, и не было реакций в месте инъекции. Все нежелательные явления, возникшие при лечении (TEAE), были легкими и проходили. Клинически значимого влияния лечения на лабораторные анализы, основные витальные показатели, параметры электрокардиограммы

или физикальное обследование не было отмечено. Предварительные результаты фармакокинетики показали биодоступность на уровне примерно 75% по сравнению с данными внутривенного введения mAb 2419-1406. Однократные п/к дозы 400 мг или 600 мг подавляли общий IgA примерно на 60% по сравнению с исходными значениями. Это указывало на аналогичную степень и направление подавления IgA, достигаемые при внутривенном введении (в/в) состава mAb 2419-1406 в первом исследовании фазы 1 на людях, у здоровых добровольцев (фиг. 5).

Подводя итог, можно отметить, что это продолжающееся исследование Ph1 однократной дозы mAb 2419-1406, вводимого подкожно, на сегодняшний день было безопасным и хорошо переносимым здоровыми взрослыми, продемонстрировало приемлемую биодоступность и подавление общего IgA примерно на 60% по сравнению с исходными значениями в дозе 400 мг и 600 мг. Окончательные данные исследования, вероятно, поддержит дальнейшую клиническую разработку mAb 2419-1406, при подкожном введении, в качестве кандидата для лечения IgAN.

Пример 3: безопасность, переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика молекулы анти-APRIL антитела у здоровых добровольцев

В данном примере описано исследование на людях для оценки безопасности и переносимости репрезентативной молекулы анти-APRIL антитела, mAb 2419-1406, у здоровых добровольцев и для характеристики фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) этой молекулы антитела.

Вкратце, фаза 1, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование однократной восходящей дозы mAb 2419-1406 (в форме гуманизированного IgG2) проводили на здоровых взрослых добровольцах мужского и женского пола. Исследование проводили в когортах с последовательным дозированием. Первые четыре когорты (0,5; 2,0; 6,0 и 12,0 мг/кг соответственно) включали по 9 участников (4 японской нации и 5 неяпонской нации), которые были рандомизированы для получения mAb 2419-1406 или плацебо в соотношении 7:2. Кроме того, в пятую когорту было включено 15 взрослых, рандомизированных для получения 6,0 мг/кг mAb 2419-1406 или плацебо (10:5) с последующим контрольным введением вакцины против столбняка/дифтерии через 28 суток (TENIVAC®, Sanofi Pasteur Limited; эффект APRIL ингибирование ответа на вакцину представлен в сопроводительном реферате). Участникам внутривенно вводили 2419-1406 на сутки 1, затем их выписывали из учреждения на сутки 2 и наблюдали в течение 16 недель амбулаторно. Стандартные оценки безопасности и забор крови для PK и PD проводили через регулярные промежутки времени.

В целом, 51 участник был включен, рандомизирован и получил дозы mAb 2419-1406, из которых 47 (92,2%) завершили исследование. Антитело 2419-1406 хорошо переносилось, без летальных исходов и без серьезных нежелательных явлений (НЯ) или НЯ, которые привели к прекращению исследования. Большинство НЯ, возникших во время лечения (TEAE), были легкими; частота и тяжесть TEAE не зависели от дозы. У одного участника в группе, получавшей 2,0 мг/кг, после флеботомии развился тяжелый TEAE в виде обморока,

который, по мнению исследователя, маловероятно связано с исследуемым препаратом. Клинически значимого влияния лечения на лабораторные анализы, основные витальные показатели параметры электрокардиограммы или физикальное обследование не было отмечено. Mab 2419-1406 имело нелинейную PK: период полувыведения ($t^{1}/_{2}$) увеличивался с дозой, в то время как экспозиция лекарственного средства (AUC) увеличивалась больше, чем пропорционально дозе. Сывороточные иммуноглобулины (IgA, a-g IgA1, IgG и IgM) обратимо подавлялись дозозависимым образом после введения mAb 2419-1406. Средняя сравнительная обработка иммуноглобулином показана на фиг. 2. Максимальное среднее процентное снижение по сравнению с исходным уровнем имело место на неделе 12 для дозы 12,0 мг/кг: IgA -57,2% (фиг. 2, правая панель); a-g IgA1, -71,6% (фиг. 2, левая панель); IgG -33,6%; и IgM -67,2%. Это снижение было обратимым, с реакцией на дозу во времени до восстановления. Средние свободные (не связанные с mAb 2419-1406) уровни APRIL в сыворотке снижались до ниже предела количественного определения (50 пг/мл) для всех доз mAb 2419-1406 на неделе 1, а также продемонстрировали дозозависимую реакцию во времени до восстановления. Истощения популяций циркулирующих лимфоцитов не наблюдалось. Не было никаких существенных различий PK или PD между японскими и неяпонскими участниками.

Таким образом, однократные дозы mAb 2419-1406 до 12,0 мг/кг были безопасными и хорошо переносились здоровыми взрослыми. Одна доза mAb 2419-1406 была способна подавлять свободный APRIL в сыворотке до уровня предела количественного определения. Уровень a-g IgA1 в сыворотке снижался параллельно с общим уровнем IgA в сыворотке и восстанавливался дозозависимым образом после детектирования свободного APRIL в сыворотке.

Пример 4: влияние молекулы анти-APRIL антитела на иммунные реакции, вызванные вакцинацией против столбнячного и дифтерийного анатоксина, у здоровых добровольцев

Как показано в примере 3, репрезентативная молекула анти-APRIL антитела, mAb 2419-1406, была связана с дозозависимым снижением сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG и IgM), которое было обратимым и зависело от дозы во времени до восстановления. В данном примере описано исследование для изучения того, влияет ли подавление APRIL под действием mAb 2419-1406 на зависимые от Т-клеток гуморальные ответы на вакцинацию против столбнячного и дифтерийного анатоксина.

Вкратце, фаза 1, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование однократной восходящей дозы mAb 2419-1406 (в форме гуманизированного IgG2) проводили на здоровых взрослых добровольцах мужского и женского пола. В одной когорте в рамках исследования участники были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения внутривенного введения 6,0 мг/кг mAb 2419-1406 или плацебо с последующим введением вакцины, состоящей из стобнячного и дифтерийного анатоксинов (TENIVAC®, Sanofi Pasteur Limited), для оценки влияния mAb 2419-1406 на способность реципиентов генерировать бустерный ответ на вакцину. Участникам внутривенно вводили mAb 2419-

1406 на сутки 1, затем их выписывали из учреждения на сутки 2, получили однократную внутримышечную дозу вакцины на сутки 28 и наблюдали в течение 16 недель после этого амбулаторно. Через регулярные промежутки времени отбирали образцы крови и проводили количественные анализы ELISA на антистолбнячный анатоксин и антидифтерийный анатоксин IgG, IgM и IgA. Титры IgG против столбнячного и дифтерийного анатоксинов ≥0,1 МЕ/мл обычно считаются защитными.

В когорту вакцинации включали 15 участников, рандомизированных и получивших дозы mAb 2419-1406, из которых 14 завершили исследование, и один участник, получивший mAb 2419-1406, выбыл из наблюдения до получения вакцины. Обе группы (плацебо и mAb 2419-1406) продемонстрировали увеличение титров противостолбнячного IgG против анатоксина после иммунизации со средним увеличением МЕ/мл на сутки 42 для реципиентов плацебо и средним увеличением МЕ/мл в 6,4 раза для реципиентов mAb 2419-1406 (фиг. 3). Титры противостолбнячного IgG, превышающие или равные 0,1 МЕ/мл, считаются защитными. На визитах после суток 42 титры IgG против столбнячного анатоксина снижались быстрее в группе, получавшей mAb 2419-1406, чем в группе плацебо (согласно снижению общего IgG, связанного с введением mAb 2419-1406), но оставались выше защитного порога 0,1 МЕ/мл для всех участников на протяжении всего исследования (фиг. 3). Сходные тенденции наблюдали для титров IgG к дифтерийному анатоксину со средним 5,5-кратным увеличением МЕ/мл на визите на сутки 42 для реципиентов плацебо и средним 5,1-кратным увеличением для реципиентов mAb 2419-1406 (фиг. 4). Титры IgG к дифтерийному анатоксину, превышающие или равные 0,1 МЕ/мл, считаются защитными. Не было свидетельств того, что столбнячный или дифтерийный анатоксин вызывал IgM-ответы ни в группах плацебо, ни в группах mAb 2419-1406, что согласуется с характером повторной вакцинации. В ретроспективном анализе титры ранее имевших место сывороточных анти-Td IgA падали между сутками 1 и сутками 28, что согласуется с общим подавлением общего сывороточного IgA, повышались до одинаковых уровней после вакцинации в обеих группах и быстрее снижались в группе с введением mAb 2419-1406 у реципиентов после этого.

Таким образом, лечение mAb 2419-1406 не повлияло на способность участников повышать антигенспецифический ответ IgG или IgA в сыворотке на вакцинацию столбнячным и дифтерийным анатоксином. Не было свидетельств столбнячных или дифтерийно-специфических IgM-ответов ни в группах плацебо, ни в группах mAb 2419-1406, что согласуется с повторной вакцинацией. Эти данные показывают, что качественный Т-клеточно-зависимый гуморальный ответ сохраняется во время подавления APRIL.

Включение по ссылке

Все публикации, патенты и регистрационные номера, указанные в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей их полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указан для включения посредством ссылки.

Эквивалентные варианты осуществления

Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления предмета изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, и не ограничительным. Многие варианты осуществления изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с настоящим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем изобретения должен определяться ссылками на пункты формулы изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-g IgA) по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно, расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

2. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе снижения уровня a-g IgA у человека-субъекта,

где молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит

LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно субъект имеет или имеет риск развития расстройства, например, IgA-нефропатии.

3. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает выбор дозы или режима дозирования молекулы антитела;

где введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

4. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у

человека-субъекта,

где способ включает ответ на определение того, что введение молекулы антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, введением субъекту молекулы антитела в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

5. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела в режиме введения примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг начинают, продолжают или поддерживают; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и

HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, и/или вводят другой терапевтический агент или средство.

6. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где способ включает определение того, насколько введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы антитела, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, нуждающегося в этом,

если терапевтический агент или средство не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, введением молекулы антитела субъекту в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию.

7. Молекула анти-APRIL антитела или фармацевтическая композиция, содержащая молекулу анти-APRIL антитела, для применения в способе лечения расстройства у человека-субъекта,

где молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где субъект получил или собирается получить вакцину в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела, где необязательно вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®),

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

где необязательно введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта.

8. Способ лечения расстройства, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела человеку-субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в

фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень аберрантно гликозилированного IgA (a-g IgA) по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где необязательно VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

9. Способ снижения уровня a-g IgA, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела человеку-субъекту, нуждающемуся в этом,

где молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг;

где введение снижает уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно субъект имеет или имеет риск развития расстройства, например, IgA-нефропатии,

тем самым снижая уровень a-g IgA.

10. Способ лечения расстройства, включающий:

выбор дозы или режима дозирования молекулы анти-APRIL антитела;

где введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно субъект имеет или имеет риск развития IgA-нефропатии,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

11. Способ лечения расстройства, включающий:

в ответ на определение того, что введение молекулы антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, введение субъекту, нуждающемуся в этом, молекулы анти-APRIL антитела в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1

мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

12. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

если молекула антитела снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг начинают, продолжают или поддерживают; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и

HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно молекулу антитела вводят в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно, если молекула антитела не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, то введение молекулы антитела прекращают, прерывают или изменяют, и/или вводят другой терапевтический агент или средство,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

13. Способ лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение терапевтического агента или средства, отличного от молекулы анти-APRIL антитела, снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80% , 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта, нуждающегося в этом,

если терапевтический агент или средство не снижает или может не снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, введением молекулы антитела человеку в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

14. Способ лечения расстройства, включающий:

введение молекулы анти-APRIL антитела человеку-субъекту, нуждающемуся в этом, в дозе примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг; и

где субъект получил или собирается получить вакцину в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 недель после введения молекулы антитела, где необязательно вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или и то, и другое (например, TENIVAC®),

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

где необязательно введение молекулы антитела в выбранной дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

тем самым обеспечивая лечение расстройства.

15. Способ выбора молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у человека-субъекта, нуждающегося в этом,

где доза составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1,

HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым выбрав молекулу антитела.

16. Способ выбора дозы или режима дозирования молекулы анти-APRIL антитела для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы антитела в дозе или режиме дозирования снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у человека-субъекта, нуждающегося в этом,

где необязательно доза составляет примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг,

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2, и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым выбрав дозу или режим дозирования.

17. Способ выбора человека-субъекта для лечения расстройства, включающий:

определение того, насколько введение молекулы анти-APRIL антитела в режиме дозирования примерно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 6 мг/кг, 9 мг/кг, 9,1 мг/кг, 12 мг/кг, или в фиксированной дозе примерно 200 мг, 400 мг, 600 мг или 800 мг снижает или может снизить уровень a-g IgA по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% у субъекта,

где необязательно молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три определяющих комплементарность участка легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16,

где необязательно расстройство представляет собой IgA-нефропатию,

тем самым выбрав субъекта,

18. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или способ по любому из пп.8-17, где a-g IgA включает или представляет собой a-g IgA1.

19. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18, или способ по любому из пп.8-18, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% в течение заранее определенного периода времени, например, по меньшей мере, одной, двух, трех или четырех недель, или по меньшей мере одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати месяцев.

20. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-19, или способ по любому из пп.18-19, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 4 недели после введения молекулы антитела.

21. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по

любому из пп.1-7 или 18-20, или способ по любому из пп.8-20, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 8 недель после введения молекулы антитела.

22. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-21, или способ по любому из пп.18-21, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 12 недель после введения молекулы антитела.

23. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-22, или способ по любому из пп.18-22, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% примерно через 16 недель после введения молекулы антитела.

24. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-23, или способ по любому из пп.18-23, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 50%.

25. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-24, или способ по любому из пп.18-24, где уровень a-g IgA снижается по меньшей мере на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%.

26. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-25, или способ по любому из пп.18-25, например, в период по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 месяцев.

27. Молекула антитела или фармацевтической композиции по любому из пп.1-7 или 18-26, или способ по пп.8-26, где молекулу антитела вводят в виде повторных доз, например, в течение по меньшей мере 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30 или 36 месяцев, где необязательно субъекту вводят один или более дополнительных режимов дозирования молекул анти-APRIL антитела (например, через 24 ч, 48 ч, 72 ч, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев после первого введения).

28. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-27, или способ по любому из пп.8-27, где молекулу антитела вводят подкожно.

29. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-27, или способ по любому из пп.8-27, где молекулу антитела вводят внутривенно.

30. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-29, или способ по любому из пп.8-29, где расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с APRIL.

31. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-30, или способ по любому из пп.8-30, где расстройство ассоциировано с аберрантным уровнем общего IgA.

32. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по

любому из пп.1-7 или 18-31, или способ по любому из пп.8-31, где расстройство представляет собой расстройство, ассоциированное с a-g IgA.

33. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32, или способ по любому из пп.8-32, где расстройство представляет собой IgA-нефропатию (IgAN).

34. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.33 или способ по п.33, где IgAN представляет собой семейную IgAN.

35. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.33 или способ по п.33, где IgAN представляет собой IgAN у взрослых.

36. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.33 или способ по п.33, где IgAN представляет собой посттрансплантационную IgAN, IgAN у детей или серповидную IgAN.

37. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32, или способ по любому из пп.8-32, где расстройство представляет собой хроническую болезнь почек (CKD) или расстройство, ассоциированное с CKD.

38. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.37 или способ по п.37, где CKD представляет собой CKD на последней стадии, например, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR), равной или превышающей примерно 30 или примерно 45.

39. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32, или способ по любому из пп.8-32, где заболевание представляет собой пурпуру Шенлейна-Геноха (HSP).

40. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32 или способ по любому из пп.8-32, где расстройство представляет собой кожный васкулит или IgA-васкулит.

41. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32, или способ по любому из пп.8-32, где расстройство представляет собой IgA-дерматит, например, IgA-зависимый буллезный дерматоз.

42. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32, или способ по любому из пп.8-32, где расстройство представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема (WM).

43. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-32, или способ по любому из пп.8-32, где заболевание представляет собой волчаночный нефрит.

44. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-43, или способ по любому из пп.8-43, где субъектом является пациент-человек.

45. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-44, или способ по любому из пп.8-44, где субъект имеет или

идентифицирован как имеющий уровень a-g IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня a-g IgA у контрольного субъекта, например, у субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, у здорового или нормального субъекта.

46. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-45, или способ по любому из пп.8-45, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий уровень общего IgA, который по меньшей мере в 1, 1,5, 2, 2,5, 3,5, 4, 4,5 или 5 раз выше уровня общего IgA у контрольного субъекта, например, у субъекта, у которого отсутствует расстройство, например, у здорового или нормального субъекта.

47. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-46, или способ по любому из пп.8-46, где субъект получал или получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

48. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-46, или способ по любому из пп.8-46, где субъект не получал или не получает другой терапевтический агент или средство для лечения расстройства.

49. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6 или 18-43, или способ по любому из пп.8-13 или 15-43, где субъект получил, получает или собирается получить вакцину, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

50. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, 18-43 или 49, или способ по любому из пп.8-13, 15-43 или 49, где субъект нуждается или идентифицирован как нуждающийся в получении вакцины, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 недель после введения молекулы антитела.

51. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по пп.49 или 50, или способ по пп.49 или 50, где субъект получает вакцину до, одновременно с или после введения молекулы антитела.

52. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, 18-43 или 49-51, или способ по любому из пп.8-13, 15-43 или 49-51, где введение молекулы антитела снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину не более чем на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

53. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, 18-43 или 49-52, или способ по любому из пп.8-13, 15-43 или 49-52, где введение молекулы антитела не снижает или по существу не снижает способность субъекта иметь эффективный антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину.

54. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, 18-43 или 49-53, или способ по любому из пп.8-13, 15-43 или 49-53, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный)

антигенспецифический сывороточный IgG- и/или IgA-ответ на вакцину после введения молекулы антитела.

55. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-6, 18-43 или 49-54, или способ по любому из пп.8-13, 15-43 или 49-54, где вакцина содержит столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или оба (например, TENIVAC®).

56. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.55 или способ по п.55, где субъект имеет или поддерживает эффективный (например, защитный) уровень IgG против столбнячного анатоксина и/или дифтерийного анатоксина (например, равный или выше 0,1 МЕ/мл в крови), например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более недель после введения молекулы антитела.

57. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-56, или способ по любому из пп.8-56, где субъект имеет или идентифицирован как имеющий геномный локус восприимчивости к расстройству, например IgA-нефропатии.

58. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-57, или способ по любому из пп.8-57, дополнительно включающий определение наличия у субъекта геномного локуса восприимчивости к расстройству, например, IgA-нефропатии.

59. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-58, или способ по любому из пп.8-58, где молекула антитела содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую три тяжелых цепи. области, определяющие комплементарность (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую три области, определяющие комплементарность легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3),

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; или

где VH содержит HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, и HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13; и VL содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 280; LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16.

60. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-59, или способ по любому из пп.8-59, где молекула антитела содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296, и VL,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286,

где необязательно молекула антитела представляет собой IgG2.

61. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-60, или способ по любому из пп.8-60, где уровень a-g IgA определяют в образце, отобранном у субъекта.

62. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-61, или способ по любому из пп.8-61, дополнительно включающий определение уровня a-g IgA в образце, отобранном у субъекта.

63. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-62, или способ по любому из пп.8-62, дополнительно включающий определение уровня общего IgA в образце.

64. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-63, или способ по любому из пп.8-63, дополнительно включающий определение уровня IgM и/или IgG в образце.

65. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-64, или способ по любому из пп.8-64, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

66. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.65, или способ по п.65, где образец представляет собой образец крови или сыворотки.

67. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-66, или способ по любому из пп.8-66, дополнительно включающий введение субъекту второго терапевтического агента или средства.

68. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.67 или способ по п.67, где второй терапевтический агент или средство представляет собой небольшую молекулу.

69. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по п.67 или способ по п.67, где второй терапевтический агент или средство представляет собой молекулу антитела.

70. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-69, или способ по любому из пп.8-69, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в концентрации примерно 100, 150, 175, 180, 190, 200, 210, 220, 225, 230, 240, 250 или 300 мг/мл.

71. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-70, или способ по любому из пп.8-70, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в концентрации примерно 200 мг/мл.

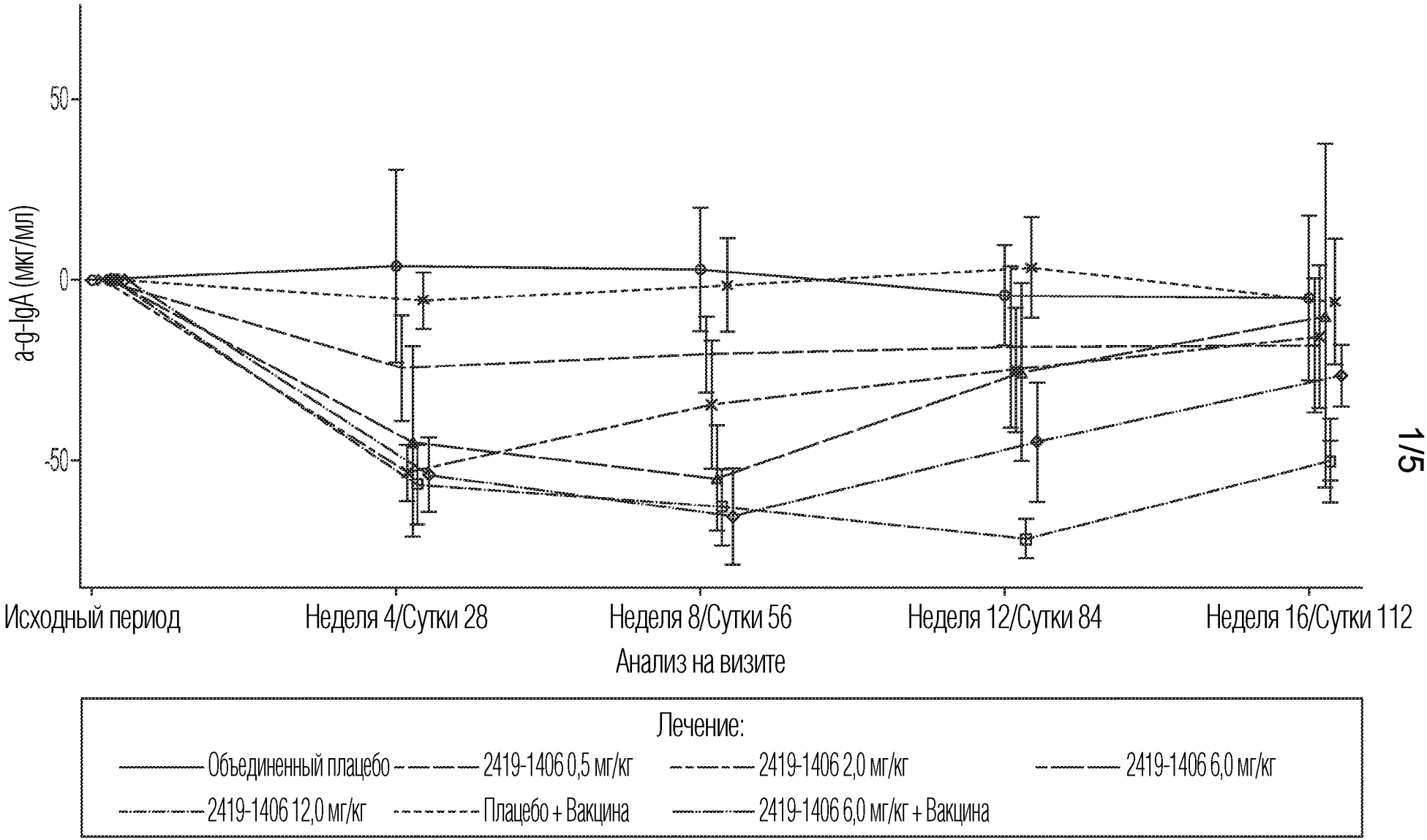
72. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-71, или способ по любому из пп.8-71, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 200, 250, 300, 450, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750 или 800 мг.

73. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по

любому из пп.1-7 или 18-72, или способ по любому из пп.8-72, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 200 мг (например, в объеме примерно 1 мл).

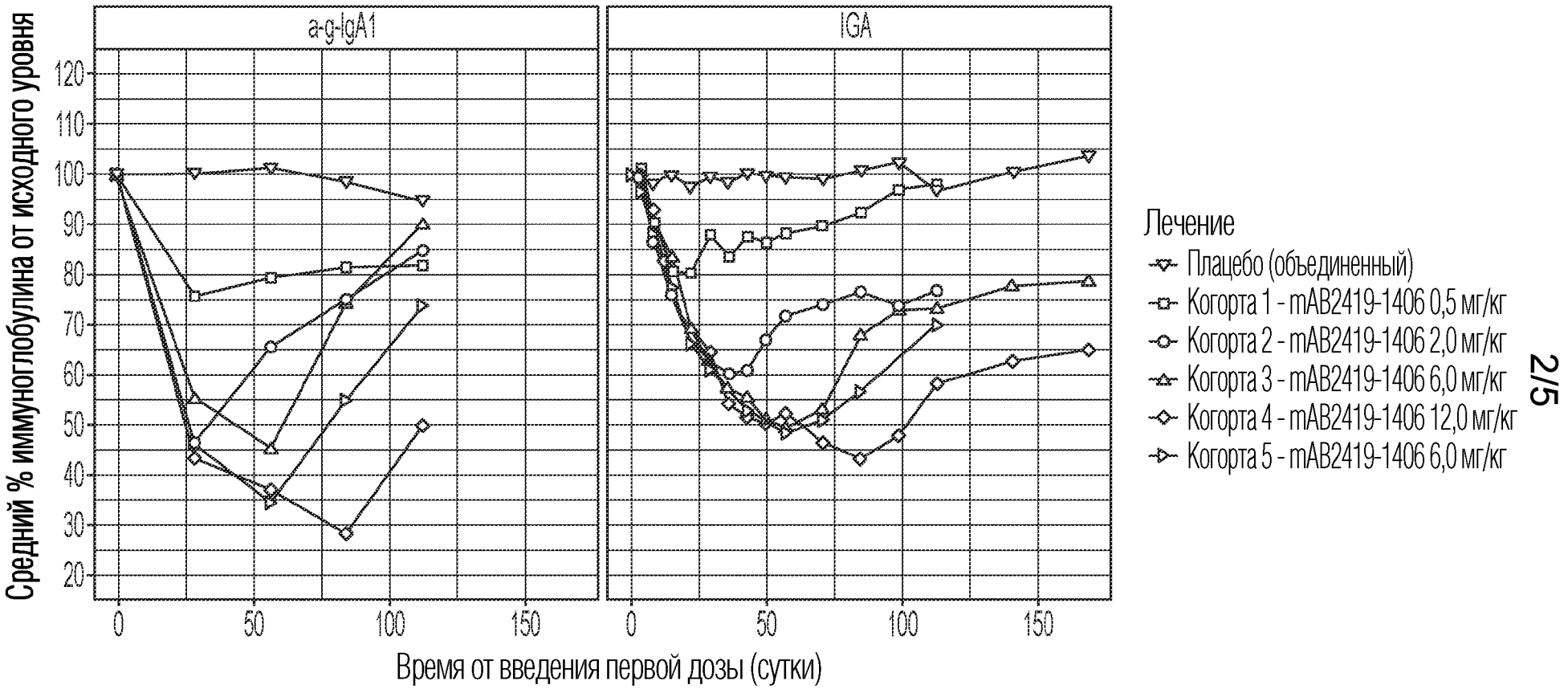
74. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-72, или способ по любому из пп.8-72, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 400 мг (например, в общем объеме примерно 2 мл, например, в виде двух введений объемом 1 мл или в виде одного введения объемом 2 мл).

75. Молекула антитела или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-7 или 18-72, или способ по любому из пп.8-72, где субъекту вводят молекулу анти-APRIL антитела в фиксированной дозе примерно 600 мг (например, в общем объеме примерно 3 мл, например, в виде одного введения объемом 2 мл и одного введения объемом 1 мл).


50
0
-50
a-g-IgA (мкг/мл)
Исходный период
Неделя 4/Сутки 28
Неделя 8/Сутки 56
Неделя 12/Сутки 84
Неделя 16/Сутки 112
Анализ на визите
Лечение:
Объединенный плацебо
2419-1406 0,5 мг/кг
2419-1406 2,0 мг/кг
2419-1406 6,0 мг/кг
2419-1406 12,0 мг/кг
Плацебо + Вакцина
2419-1406 6,0 мг/кг + Вакцина

ФИГ. 1

576943


a-g-IgA1
IGA
Средний % иммуноглобулина от исходного уровня
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
50
100
150
Время от введения первой дозы (сутки)
Лечение
Плацебо (объединенный)
Когорта 1 - mAB2419-1406 0,5 мг/кг
Когорта 2 - mAB2419-1406 2,0 мг/кг
Когорта 3 - mAB2419-1406 6,0 мг/кг
Когорта 4 - mAB2419-1406 12,0 мг/кг
Когорта 5 - mAB2419-1406 6,0 мг/кг

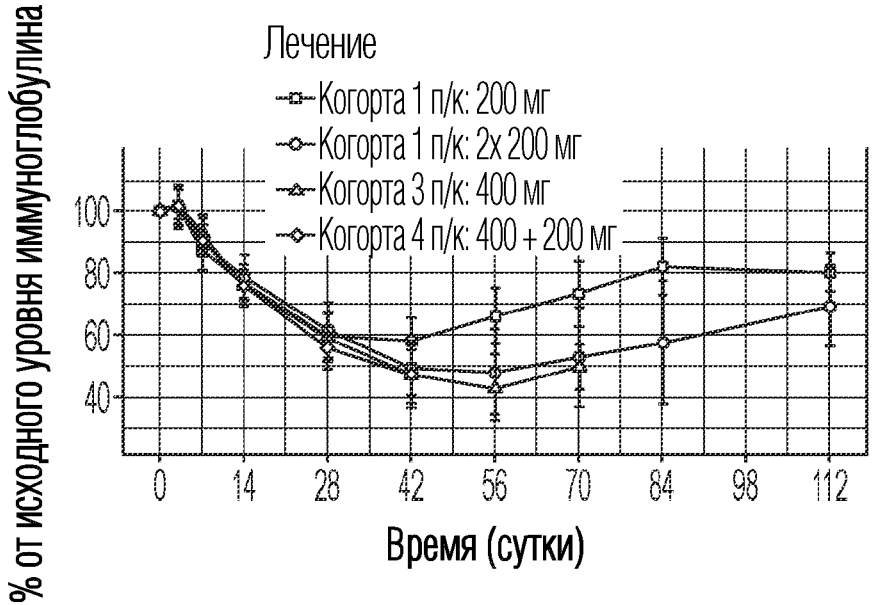
ФИГ. 2

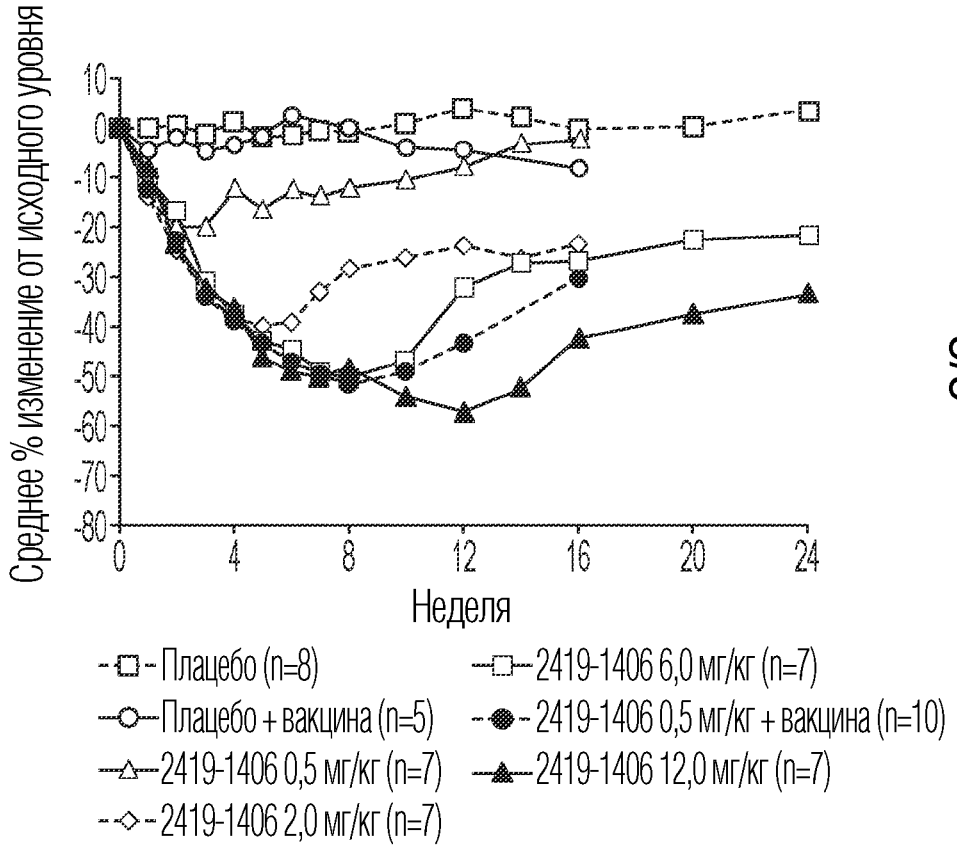
Титры IgG против столбнячного анатоксина (МЕ/мл)
0
5
10
15
ULOQ
Защитный
Сутки 1
Неделя 4/Сутки 28
Сутки 31
Неделя 5/Сутки 35
Неделя 6/Сутки 42
Неделя 8/Сутки 56
Неделя 12/Сутки 84
Неделя 16/Сутки 112
Анализ на визите
Лечение:
плацебо + вакцина (N=5)
mAB 2419-1406 6,0 мг/кг + Вакцина (N=10)

ФИГ. 3

Титры IgG против дифтерийного анатоксина (МЕ/мл)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ULOQ
Защитный
Сутки 1
Неделя 4/Сутки 28
Сутки 31
Неделя 5/Сутки 35
Неделя 6/Сутки 42
Неделя 8/Сутки 56
Неделя 12/Сутки 84
Неделя 16/Сутки 112
Анализ на визите
Лечение:
плацебо + вакцина (N=5)
mAB 2419-1406 6,0 мг/кг + Вакцина (N=10)

ФИГ. 4


% от исходного уровня иммуноглобулина
Лечение
Когорта 1 п/к: 200 мг
Когорта 1 п/к: 2х 200 мг
Когорта 3 п/к: 400 мг
Когорта 4 п/к: 400 + 200 мг
100
80
60
40
0
14
28
42
56
70
84
98
112
Время (сутки)


Среднее % изменение от исходного уровня
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
0
4
8
12
16
20
24
Неделя
Плацебо (n=8)
Плацебо + вакцина (n=5)
2419-1406 0,5 мг/кг (n=7)
2419-1406 2,0 мг/кг (n=7)
2419-1406 6,0 мг/кг (n=7)
2419-1406 0,5 мг/кг + вакцина (n=10)
2419-1406 12,0 мг/кг (n=7)

ФИГ. 5