

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391128 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.04

(22) Дата подачи заявки
2021.10.14

(51) Int. Cl. A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/28 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ

(31) 63/091,839; 63/201,978; 63/260,130;
63/261,742

(32) 2020.10.14; 2021.05.21; 2021.08.10;
2021.09.28

(33) US

(86) PCT/US2021/054907

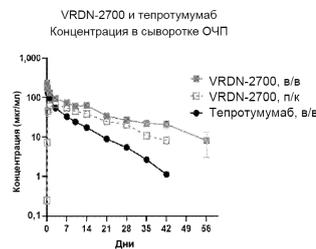
(87) WO 2022/081799 2022.04.21

(71) Заявитель:
ВИРИДИАН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Беиан Вахе, Харвин Питер, Кайселак
Томас, Ши Анджела, Вайолин
Джонатан, Чжао Ян (US)

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

(57) В изобретении предложены антитела и композиции против IGF-1R и их применение.



202391128

A1

A1

202391128
87116207

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577892EA/019

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/091839, поданной 14 октября 2020 г., предварительной заявке США № 63/201978, поданной 21 мая 2021 г., предварительной заявке США № 63/260130, поданной 10 августа 2021 г., и предварительной заявке США № 63/261742, поданной 28 сентября 2021 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП), также известная как тиреоидное заболевание глаз (ТЗГ), офтальмопатия или орбитопатия Грейвса (ОГ), тиреотоксический экзофтальм, дистироидная офтальмопатия и под несколькими другими названиями, представляет собой офтальмопатию, связанную с нарушением функции щитовидной железы. ЭОП делится на два подтипа. Активная ЭОП, которая, как правило, длится 1-3 года, характеризуется текущим аутоиммунным/воспалительным ответом в мягких тканях глазницы. Активная ЭОП обуславливает разрастание и ремоделирование мягких тканей глаза. Аутоиммунный/воспалительный ответ активной ЭОП спонтанно разрешается и состояние переходит в неактивную ЭОП. Неактивная ЭОП - термин, используемый для описания длительных/перманентных последствий активной ЭОП. Причина ЭОП неизвестна ЭОП обычно ассоциируется с гипертиреозом Грейвса, но также может возникать как часть других аутоиммунных состояний, которые поражают щитовидную железу и обуславливают патологию глазничной и окологлазничной ткани и, в редких случаях, претибиальное поражение кожи (претибиальная микседема) или пальцев (акропахия щитовидной железы). ЭОП представляет собой аутоиммунную орбитопатию, при которой в первую очередь поражаются глазничные и окологлазные ткани с вторичными эффектами на глаза и зрение. При ЭОП в результате воспаления и разрастания глазничных мягких тканей, первичных глазных мышц и жировой прослойки глаза выталкиваются вперед (выпучивание) из орбит - явление, называемое проптозом или экзофтальмом. Хотя большинство случаев ЭОП не приводят к потере зрения, это состояние вызывает небезопасную для зрения экспозиционную кератопатию, проблемную диплопию (двойное видение) и компрессионную дистироидную оптическую нейропатию. ЭОП может предшествовать, протекать параллельно или следовать за системными осложнениями дистиреоза. Глазные проявления ЭОП включают ретракцию века, ретракцию верхнего века, напухание, покраснение (эритему), конъюнктивит и выпучивание глаз (экзофтальм или проптоз), хемоз, периорбитальный отек и изменение подвижности глаза с существенными функциональными, социальными и косметическими последствиями. Многие признаки и симптомы ЭОП, включая проптоз и конгестию глаза, являются результатом разрастания глазничной адипозной ткани и окологлазничных

мышц. Объем адипозной ткани увеличивается частично из-за образования нового жира (адипогенез) в орбитальном жире. Накопление гидрофильных гликозаминогликанов, главным образом гиалуроновой кислоты, в глазной адипозной ткани и перимизиальной соединительной ткани между волокнами внешних глазных мышц дополнительно расширяет жировые компартменты и увеличивает тело внешних глазных мышц. Гиалуроновая кислота вырабатывается фибробластами, находящимися в глазничном жире и внешних глазных мышцах, а ее синтез *in vitro* стимулируется несколькими цитокинами и факторами роста, включая IL-1 бета, интерферон-гамма, тромбоцитарный фактор роста, тиреотропный гормон (TSH) и инсулин-подобный фактор роста I (IGF-I).

Антитела, которые активируют рецептор инсулин-подобного фактора роста I (IGF-IR), также были выявлены при активной ЭОП и связаны с ней. Не ограничиваясь теорией, считается, что TSHR и IGF-IR образуют физический и функциональный комплекс в глазничных фибробластах, а блокирование IGF-IR снижает как IGF-1-, так и TSH-зависимую сигнализацию. Было предположено, что блокирование IGF-IR с помощью антитела-антагониста может снизить как TSHR-, так и IGF-I-зависимую сигнализацию и, следовательно, остановить патологическую активность аутоантител, действующих как агонисты на каждый из рецепторов.

IGF-IR представляет собой широко экспрессируемый гетеротетрамерный белок, участвующий в регуляции пролиферации и метаболической функции многих типов клеток. Он является рецептором тирозинкиназы, содержащим две субъединицы. IGF-IR-альфа содержит лигандсвязывающий домен, тогда как IGF-IR-бета участвует в сигнализации и содержит сайты фосфорилирования тирозина.

Современная терапия гипертиреоза вследствие болезни Грейвса является несовершенной, поскольку отсутствует терапия, направленная конкретно на первопричинные патогенные аутоиммунные механизмы заболевания. Даже более сложным является лечение умеренной и тяжелой активной ЭОП. Хотя в последние годы сформировалось лучшее понимание ее патогенеза, ЭОП остается терапевтической проблемой и дилеммой. Одобренных лекарственных препаратов для лечения ЭОП не существует. Внутривенные глюкокортикоиды (в/в ГК) и пероральные глюкокортикоиды используют для лечения пациентов с умеренной и тяжелой активной ЭОП, но результаты редко являются удовлетворительными. Часто наблюдается частичная реакция, а рецидивы (откат) после окончания приема лекарственного препарата не являются редкостью. Встречаются нежелательные явления, и многие пациенты в конечном итоге нуждаются в реабилитационной хирургии после перехода их состояния в неактивную ЭОП. Соответственно, все еще остается потребность в обеспечении альтернативных вариантов терапии ЭОП и связанных с ней симптомов.

Сущность изобретения

Варианты осуществления в целом относятся к антителам к IGF-1R и их антигенсвязывающим фрагментам. Определенные антитела и антигенсвязывающие фрагменты к IGF-1R ингибируют функцию IGF-1R или блокируют биологические

функции IGF-I-опосредованной сигнализации IGF-1R. Кроме того, изобретение в целом относится к способам лечения эндокринной офтальмопатии (ЭОП), также известной как тиреоидное заболевание глаз (ТЗГ), офтальмопатия или орбитопатия Грейвса (ОГ), тиреотоксический экзофтальм, дистироидная офтальмопатия, и других заболеваний глаз, связанных с сигнализацией IGF-1R.

В некоторых вариантах осуществления предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательность, приведенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность V_L, приведенную в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86; и последовательность V_H, приведенную в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность L_{CDR}, приведенную в SEQ ID NO: 17, 18, 19, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 59, 60, 61 или 81, и последовательность H_{CDR}, приведенную в SEQ ID NO: 20, 21, 22, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 56, 57, 58, 62, 63 или 64; или любые их комбинацию или вариант.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пептид V_L, приведенный в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86, или любой их вариант. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пептид V_H, приведенный в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83, или любой их вариант.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, 26, 32, 38, 44, 50 или 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, 27, 33, 39, 45, 51 или 57; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 46, 52 или 58; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, 23, 29, 35, 41, 47 или 53; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, 24, 30, 36, 42, 48 или 54; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55 или 81; или варианты любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; или варианты

CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; или варианты любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент содержит: (i) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; или варианты любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность V_L , приведенную в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86, или их вариант. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность V_H , приведенную в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83, или их вариант.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность SEQ ID NO: 65-72, 78, 82 или 85, или их вариант.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 92.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 94.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен вариант любого из антител, предложенных в данном документе, при условии, что CDR остаются постоянными по сравнению с родительской (не вариантной) последовательностью, предложенной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-область. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 75-77, 84, 87, 88, 89 или 90. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 75. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 76. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 77. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 84. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 88. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 90.

В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело, предложенное в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома, включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы уменьшения клинической оценки активности (CAS) эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы а) уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и б) уменьшения клинической оценки активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его

фармацевтической композиции, причем лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).

В некоторых вариантах осуществления предложены способы улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса), включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы повышения интернализации IGF-1R клеткой, включающие приведение клетки в контакт с антителом, предложенным в данном документе, или содержащей его фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования стимулируемого IGF-1 фосфорилирования рецепторов на клетке, включающие приведение клетки в контакт с антителом, предложенным в данном документе, или содержащей его фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающие введение субъекту, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования индуцированного IGF-1 аутофосфорилирования рецепторов в клетке по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или на 100%, включающие приведение клетки в контакт с антителом, предложенным в данном документе, или содержащей его фармацевтической композицией.

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты осуществления любого из способов, предложенных в данном документе, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически активных соединений для лечения ЭОП. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит кортикостероиды; ритуксимаб или другие антитела к CD20; тоцилизумаб или другие антитела к IL-6; или селен, инфликсимаб или другие антитела к TNF-альфа или ингибитор рецептора тиреотропного гормона (TSHR).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 иллюстрирует сывороточную концентрацию различных антител у ОЧП (отличных от человека приматов) и варианты осуществления, предложенные в данном документе.

Фиг. 2 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

Фиг. 3 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

Фиг. 4 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

Фиг. 5 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

Фиг. 6 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

Фиг. 7 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

Фиг. 8 иллюстрирует различные свойства антител, предложенных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе предложены антитела, которые связывают IGF-1R и модулируют его активность. Эти антитела можно применять, например, для лечения тиреоидного заболевания глаз.

В контексте данного документа «эндокринная офтальмопатия» (ЭОП), «тиреоидное заболевание глаз» (ТЗГ), «офтальмопатия Грейвса» или «орбитопатия Грейвса» (ОГ) относятся к одному и тому же расстройству или состоянию и используются взаимозаменяемо. Все они относятся к воспалительной патологии глазниц, связанной с аутоиммунными эндокринными расстройствами, наиболее часто «болезнью Грейвса» (БГ), но иногда и с другими заболеваниями, например, тиреоидитом Хашимото.

Термины «проптоз» и «экзофтальм» (также известные как пучеглазие, экзофтальмия и экзорбитизм) относятся к выталкиванию, смещению, выпучиванию или выступанию вперед органа. В контексте данного документа эти термины относятся к выталкиванию, смещению, выпучиванию или выступанию вперед глаза из глазницы. Специалисты в данной области техники считают, что проптоз и экзофтальм имеют одно и то же значение и часто используются взаимозаменяемо, тогда как другие приписывают их значению небольшую разницу. Экзофтальм используют для обозначения тяжелого проптоза; или для обозначения эндокринного проптоза. Другие используют этот термин при описании проптоза, связанного с глазами например, у субъектов с ЭОП (ТЗГ или ОГ).

В контексте данного документа термины «проптоз» и «экзофтальм» используются взаимозаменяемо и относятся к выталкиванию, смещению, выпучиванию или выступанию вперед глаза из глазницы. Из-за жесткой костистой структуры глазницы с наличием

только переднего отверстия для расширения любое увеличение содержания мягкой ткани глазницы, сбоку или сзади, будем смещать глазное яблоко вперед. Проптоз и экзофтальм могут являться результатом нескольких болезненных процессов, включая инфекции, воспаления, опухоли, травмы, метастазы, эндокринные поражения, сосудистые заболевания и глазничные поражения. ЭОП (ТЗГ или ОГ) на сегодня считается наиболее распространенной причиной проптоза у взрослых. Экзофтальм может быть двусторонним, как часто наблюдается при ЭОП (ТЗГ или ОГ), или односторонним (как часто наблюдается при опухолях глазницы).

Определение степени экзофтальма можно проводить, используя, например, экзофтальмометр, инструмент для определения степени смещения глаза вперед. Это устройство позволяет измерять расстояние в направлении вперед от бокового глазничного валика до переднего края роговицы. Для определения степени экзофтальма или проптоза также можно использовать компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). КТ-сканирование является идеальным методом визуализации для диагностики ЭОП. Помимо обеспечения визуализации увеличенных внешних мышц глаза КТ-сканирование обеспечивает для медицинского работника или хирурга изображения анатомии костей глазницы, когда необходима декомпрессия глазницы. МРТ со своими мультипланарными характерными контрастными возможностями обеспечивает превосходную визуализацию содержимого глазницы без облучения, связанного с исследованием методом КТ-сканирования. МРТ обеспечивает лучшую визуализацию зрительного нерва, глазничного жира и внешних мышц глаза, но КТ-сканирование обеспечивает лучший обзор архитектуры глазницы. Также для диагностики и оценки ЭОП можно использовать ультразвуковую эхографию, поскольку ее можно проводить быстро и с высокой степенью точности. Высокая отражательная способность и увеличение внешних мышц глаза обеспечивают простоту оценки, а периодические ультразвуковые исследования также можно использовать для оценки прогрессирования или стабильности офтальмопатии. На основании доступных на сегодня технологий или того, что станет доступным в будущем, специалист в данной области техники сможет определить наилучший метод для диагностики и оценки степени проптоза или экзофтальма.

В контексте данного документа термин «антитело» относится в любой форме антитела, которая проявляет необходимую биологическую активность. Таким образом, оно используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает, но не ограничивается этим, моноклональные антитела (включая полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), гуманизированные, полностью человеческие антитела, химерные антитела и верблюдизированные однодоменные антитела. «Родительские антитела» представляют собой антитела, получаемые при воздействии на иммунную систему антигена перед модификацией антител для предусмотренного применения, такой как гуманизация антитела для применения в качестве терапевтического антитела для человека.

В контексте данного документа, если не указано иное, «фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент» относится к антигенсвязывающим фрагментам антител, т. е. фрагментам антител, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связываемым полноразмерным антителом, например, фрагментам, которые сохраняют одну или более областей CDR. Примеры антигенсвязывающих фрагментов включают, но не ограничиваются этим, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела; линейные антитела; одноцепочечные молекулы антител, например, sc-Fv; нанотела и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

«Фрагмент Fab» состоит из одной легкой цепи и C_H1 и переменных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи.

«Fc»-область содержит два фрагмента тяжелой цепи, содержащих домены C_H1 и C_H2 антитела. Два фрагмента тяжелой цепи удерживаются вместе двумя или более дисульфидными связями и гидрофобными взаимодействиями доменов C_H3.

В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент по данному документу содержит Fc-область. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутацию, которая увеличивает время полужизни антитела, если она связана с Fc-областью. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутацию S228P, L235E, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, L234F, P331S или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутации M252Y, S254T и T256E. Неограничивающие примеры Fc-области, содержащей мутации M252Y, S254T и T256E (вместе - «мутации YTE»), можно найти в последовательности SEQ ID NO: 89. В некоторых вариантах осуществления Fc-область, содержащая мутации YTE, содержит последовательность SEQ ID NO: 90, которая отличается от SEQ ID NO: 89 наличием C-концевого остатка лизина (K). Нумерация Fc-области может соответствовать системе нумерации Kabat для Fc-области.

В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутацию S228P и L235E. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит мутацию L234F, L235E и P331S. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутации M252Y, S254T, T256E, S228P и L235E. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутации S228P, L235E, M428L и N434S. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутации M428L и N434S. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит мутации L234F, L235E, P331S, M252Y, S254T и T256E. Мутации в Fc-области также описаны в US2007041972A1, EP2235059B1, патенте США № 8394925 и Mueller et al, Mol Immunol 1997 Apr;34(6):441-52, которые все в полном объеме включены посредством ссылки. Нумерация, употребляемая в данном документе, соответствует системе нумерации Kabat для Fc-области.

В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит последовательность, выбранную из:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV

HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 75);

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 76);

или

APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 77); или

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 84)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 87)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 88)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 89)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 90)

«Фрагмент Fab'» содержит одну легкую цепь и часть или фрагмент одной тяжелой цепи, которые содержат домен V_H и домен C_{H1} , а также область между доменами C_{H1} и C_{H2} так, что между двумя тяжелыми цепями двух фрагментов Fab' может образовываться межцепочечная дисульфидная связь с образованием молекулы $F(ab')_2$.

«Фрагмент $F(ab')_2$ » содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие часть константной области между доменами C_{H1} и C_{H2} , так, что между двумя тяжелыми цепями образуется межцепочечная дисульфидная связь. Таким образом, фрагмент $F(ab')_2$ состоит из двух фрагментов Fab', которые удерживаются вместе дисульфидной связью между двумя тяжелыми цепями.

«Fv-область» содержит переменные области как из тяжелой, так и из легкой цепей, но в ней отсутствуют константные области.

Термин «одноцепочечный Fv» или «антитело scFv» относится к фрагментам антител, содержащим домены V_H и V_L антитела, при этом эти домены находятся в одной полипептидной цепи. В общем случае полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V_H и V_L , который обеспечивает возможность образования scFv необходимой структуры для связывания антигена. Обзор scFv смотрите в Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315. Также смотрите заявку на международный патент № WO 88/01649 и патенты США №№ 4946778 и 5260203.

«Доменное антитело» представляет собой иммунологически функциональный фрагмент иммуноглобулина, содержащий только переменную область тяжелой цепи или переменную область легкой цепи. В некоторых случаях две или более областей V_H ковалентно соединены пептидным линкером с образованием двухвалентного доменного антитела. Две области V_H двухвалентного доменного антитела могут быть нацелены на один и тот же или на разные антигены.

«Двухвалентное антитело» содержит два антигенсвязывающих сайта. В некоторых случаях два связывающих сайта имеют одинаковую антигенную специфичность. Однако двухвалентные антитела могут быть биспецифическими (смотрите ниже).

В определенных вариантах осуществления моноклональные антитела по данному документу также включают верблюдизированные однодоменные антитела. Смотрите, например, Muyltermans et al. (2001) Trends Biochem. Sci. 26:230; Reichmann et al. (1999) J. Immunol. Methods 231:25; WO 94/04678; WO 94/25591; патент США № 6005079). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложены однодоменные антитела, содержащие два домена V_H с модификациями, которые приводят к образованию однодоменных антител.

В контексте данного документа термин «диатела» относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, при этом фрагменты содержат переменный домен тяжелой цепи (V_H), соединенный с переменным доменом

легкой цепи (V_L) в одной полипептидной цепи (V_H - V_L или V_L - V_H). За счет использования линкера, который является слишком коротким, чтобы допустить спаривание двух доменов в одной цепи, домены вынуждены объединяться с комплементарными доменами другой цепи и создавать два антигенсвязывающих сайта. Более полно антитела описаны, например, в EP 404097; WO 93/11161; и Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448. Обзор сконструированных вариантов антител в общем случае смотрите в Holliger and Hudson (2005) Nat. Biotechnol. 23:1126-1136.

Как правило, антитела или антигенсвязывающие фрагменты антител, предложенные в данном документе, сохраняют по меньшей мере 10% активности связывания IGF-1R (по сравнению с родительским антителом, которое модифицируют), когда эта активность выражена на молярной основе. В некоторых вариантах осуществления вариантное антитело (или его антигенный фрагмент) или антигенсвязывающий фрагмент антитела, предложенные в данном документе, сохраняют по меньшей мере 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% или более аффинности связывания IGF-1R по сравнению с родительским антителом. Как описано в данном документе, также подразумевается, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент по изобретению может содержать консервативные или неконсервативные аминокислотные замены, которые также могут называться «консервативными вариантами» или «функционально консервативными вариантами» антитела, которые существенно не меняют его биологическую активность.

«Выделенное антитело» относится к состоянию очистки связывающего соединения и в таком контексте означает, что молекула практически не содержит других биологических молекул, таких как нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы, или другой материал, такой как клеточный дебрис и среда для роста. В общем случае термин «выделенное» не подразумевает полного отсутствия такого материала или отсутствия воды, буферов или солей, если только они не присутствуют в количествах, которые существенно препятствуют экспериментальному или терапевтическому применению связывающего соединения, описанного в данном документе.

В контексте данного документа термин «моноклональное антитело» относится к популяции практически гомогенных антител, т. е. молекулы антител, составляющие популяцию, являются идентичными по аминокислотной последовательности за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. В противоположность этому, препараты традиционных (поликлональных) антител, как правило, включают ряд разных антител, имеющих разные аминокислотные последовательности в своих вариабельных доменах, в частности CDR, которые часто являются специфическими в отношении разных эпитопов. Модификатор «моноклональное» указывает на характер антитела, как полученного из практически гомогенной популяции антител, и его не стоит воспринимать как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим изобретением можно получать методом

гибридомы, впервые описанным Kohler et al. (1975) Nature 256: 495, или можно получать методами рекомбинантных ДНК (смотрите, например, патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» также можно выделять из фаговых библиотек антител, используя методики, описанные, например, в Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628 и Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597. Также смотрите Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731.

В контексте данного документа «химерное антитело» представляет собой антитело, имеющее переменный домен из первого антитела и константный домен из второго антитела, при этом первое и второе антитела получены от разных видов. (патент США № 4816567; и Morrison et al., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855). Как правило, переменные домены получают из антитела от экспериментального животного («родительского антитела»), такого как грызун, а последовательности константного домена получают из человеческих антител, чтобы химерное антитело с меньшей вероятностью вызывало нежелательный иммунный ответ у субъекта-человека, чем родительское антитело (например, грызуна).

В контексте данного документа термин «гуманизованное антитело» относится к формам антител, которые содержат последовательности как человеческих, так и нечеловеческих (например, мышинных, крысиных) антител. В общем случае гуманизованное антитело будет содержать практически все из по меньшей мере одного и, как правило, двух переменных доменов, в которых все или практически все гиперпеременные петли соответствуют петлям нечеловеческого иммуноглобулина, а все или практически все каркасные области (FR) представляют собой последовательности человеческого иммуноглобулина. Гуманизованное антитело может необязательно содержать по меньшей мере часть константной области (Fc) человеческого иммуноглобулина.

Термин «полностью человеческое антитело» относится к антителу, которое содержит только белковые последовательности человеческого иммуноглобулина. Полностью человеческое антитело может содержать мышинные углеводные цепи, если оно вырабатывается в организме мыши, в клетке мыши или в гибридоме, полученной из мышинной клетки. Аналогично, термин «мышинное антитело» относится к антителу, которое содержит только последовательности мышинного иммуноглобулина. В альтернативном варианте полностью человеческое антитело может содержать крысиные углеводные цепи, если оно вырабатывается в организме крысы, в клетке крысы или в гибридоме, полученной из крысиной клетки. Аналогично, «крысиное антитело» относится к антителу, которое содержит только последовательности крысиного иммуноглобулина.

В общем случае основная структурная единица антитела содержит тетрамер. Каждый тетрамер содержит две идентичные пары полипептидных цепей, при этом каждая пара содержит одну «легкую» (около 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (около 50-70 кДа). Аминоконцевая часть каждой цепи включает переменную область из от около 100 до 110 или более аминокислот, отвечающих, главным образом, за распознавание антигена.

Карбоксиконцевая часть тяжелой цепи может определять константную область, отвечающую, главным образом, за эффекторную функцию. Как правило, человеческие легкие цепи классифицируют как каппа и лямбда легкие цепи. Кроме того, человеческие тяжелые цепи, как правило, классифицированы как мю, дельта, гамма, альфа или эpsilon и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE, соответственно. Внутри легкой и тяжелой цепей переменные и константные области соединены «J»-областью из около 12 или более аминокислот, при этом тяжелая цепь также содержит «D»-область из около 10 или более аминокислот. В целом, смотрите Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)).

Переменные области каждой пары легкая/тяжелая цепь образуют связывающий сайт антитела. Таким образом, в общем случае интактное антитело имеет два связывающих сайта. За исключение бифункциональных или биспецифических антител, два связывающих сайта в общем случае являются одинаковыми.

Как правило, переменные домены как тяжелой, так и легкой цепей содержат три гиперпеременные области, также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), расположенные внутри относительно консервативных каркасных областей (FR). CDR, как правило, выровнены каркасными областями, что обеспечивает возможность связывания с конкретным эпитопом. В общем случае от N-конца к C-концу переменные домены как легкой, так и тяжелой цепей содержат FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Отнесение аминокислот к каждому домену в общем случае соответствует определениям из Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 или Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883.

В контексте данного документа термин «гиперпеременная область» относится к аминокислотным остаткам антитела, которые отвечают за связывание антигена. Гиперпеременная область содержит аминокислотные остатки из «определяющей комплементарности области» или «CDR» (т. е. остатки 24-34 (CDRL1), 50-56 (CDRL2) и 89-97 (CDRL3) в переменном домене легкой цепи и остатки 31-35 (CDRH1), 50-65 (CDRH2) и 95-102 (CDRH3) в переменном домене тяжелой цепи; Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) и/или остатки из «гиперпеременной петли» (т. е. остатки 26-32 (CDRL1), 50-52 (CDRL2) и 91-96 (CDRL3) в переменном домене легкой цепи и 26-32 (CDRH1), 53-55 (CDRH2) и 96-101 (CDRH3) в переменном домене тяжелой цепи; Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917). В контексте данного документа термин «каркасная область» или «FR» относится к остаткам переменного домена, отличным от остатков гиперпеременной области, определенных в данном документе как остатки CDR. CDR обеспечивают большинство контактных остатков для связывания антитела с антигеном или эпитопом. Представляющие интерес CDR могут быть получены из последовательностей переменной области тяжелой и легкой цепей и включать

аналоги встречающихся в природе CDR, при этом аналоги имеют или сохраняют такую же антигенсвязывающую специфичность и/или нейтрализующую способность, что и донорское антитело, из которого они были получены.

Дополнительно, в некоторых вариантах осуществления антитела могут иметь форму полноразмерного антитела, однодоменного антитела, рекомбинантного антитела с одной тяжелой цепью (VHH), одноцепочечного антитела (scFv), акульего антитела с одной тяжелой цепью (VNAR), микропротеина (белка цистеинового узла, ноттина), DARPIn; тетранектина; аффитела; транстела; антикалина; аднектина; аффилина; микротела; пептидного аптамера; альтеразы; пластического антитела; филомера; страдотела; макситела; эвитела; финомера, белка повторов броненосцев, домена Куница, авимера, атримера, протела, иммунотела, triomab, тройтела; пептела; вацитела, UniBody; аффимеров, дуотела, Fv, Fab, Fab', а F(ab')₂, молекулы пептидного миметика или синтетической молекулы, описанных в патентах США №№ или публикациях патентов №№ US 7417130, US 2004/132094, US 5831012, US 2004/023334, US 7250297, US 6818418, US 2004/209243, US 7838629, US 7186524, US 6004746, US 5475096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6994982, US 6794144, US 2010/239633, US 7803907, US 2010/119446 и/или US 7166697, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Также смотрите Storz MAbs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317, которая включена в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин «антиген» означает любую молекулу, которая обладает способностью генерировать антитела, напрямую или косвенно, или которая связывается с антителом. В определение «антиген» включена нуклеиновая кислота, кодирующая белок. «Антиген» также может относиться к партнеру антитела по связыванию. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой белок IGF-1R, экспрессируемый на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой интактную клетку. Интактная клетка представляет собой клетку, которая не была лизирована или повреждена за счет использования детергентов или других реагентов. Клетка, которую обрабатывали детергентами или другими реагентами, которые разрушают клеточную мембрану или делают отверстия в клеточной мембране, не является интактной клеткой. Например, в данном документе предложены способы создания антитела, которое связывается с белком IGF-1R, включающие культивирование клетки, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело к IGF-1R.

В контексте данного документа выражения «специфическое связывание» или «иммуноспецифическое связывание» или «связывается иммуноспецифически» относятся к связыванию антитела с заданным антигеном (например, IGF-1R) или эпитопом, присутствующим на антигене. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с константой диссоциации (K_D) 10^{-7} М или менее и связывается с заданным антигеном с K_D , которая по меньшей мере в два раза меньше, чем K_D для связывания с неспецифическим антигеном (например, БСА, казеином или другим неспецифическим

полипептидом), отличным от заданного антигена. Выражения «антитело, распознающее IGF-1R» и «антитело, специфическое в отношении IGF-1R» используются взаимозаменяемо с термином «антитело, которое иммуноспецифически связывается с IGF-1R». В данном описании могут быть отсылки на IGF-1R. Степень специфичности, необходимая для антитела к IGF-1R, может зависеть от предполагаемого применения антитела и в любом случае определяется его пригодностью для применения в предполагаемых целях. В некоторых вариантах осуществления антитело или связывающее соединение, полученное из антигенсвязывающего сайта антитела, в предусмотренном способе связывается со своим антигеном (IGF-1R), с аффинностью, которая является по меньшей мере в два раза большей, по меньшей мере в десять раз большей, по меньшей мере в 20 раз большей или по меньшей мере в 100 раз большей, чем аффинность в отношении любого другого антигена.

Способы определения специфичности и аффинности mAb с помощью конкурентного ингибирования можно найти в Harlow, et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988), Colligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), и Muller, *Meth. Enzymol.* 92:589-601 (1983), которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Термин «гомолог» означает белковые последовательности, имеющие от 40% до 100% гомологии или идентичности последовательности с эталонной последовательностью. Процент идентичности между двумя пептидными цепями можно определить путем попарного выравнивания, используя настройки по умолчанию модуля AlignX из Vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen Corp., Carlsbad, Calif.). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% гомологии или идентичности с последовательностью, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит консервативные замены по сравнению с последовательностью, описанной в данном документе. Типовые консервативные замены проиллюстрированы в таблице 1 и входят в объем предмета изобретения. Консервативная замена может находиться в каркасных областях или в антигенсвязывающих сайтах при условии, что она не оказывает отрицательного влияния на свойства антитела. Замены можно проводить для улучшения свойств антитела, например, стабильности или аффинности. Консервативные замены приведут к получению молекул, имеющих функциональные и химические характеристики, аналогичные с теми молекулами, в которых проводят такие модификации. Типовые аминокислотные замены приведены в таблице ниже.

Таблица: Типовые консервативные замены:	
Исходный остаток	Типовые консервативные замены
Ala	Val, Leu, Ile

Arg	Lys, Gln, Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Gln, Asn
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты белков и пептидов, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит замену, делецию или вставку. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (например, 1-10) замен. Как описано в данном документе, замены могут представлять собой консервативные замены. В некоторых вариантах осуществления замена является неконсервативной. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (например, 1-10) делеций. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (например, 1-10) вставок. В некоторых вариантах осуществления замены, делеции или вставки находятся в CDR, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления замены, делеции или вставки не находятся в CDR, предложенных в данном документе.

В контексте данного документа термин «в комбинации с» означает, что описанные агенты можно вводить животному или субъекту вместе в смеси, одновременно в виде отдельных агентов или последовательно в виде отдельных агентов в любом порядке.

Методики получения антител к небольшим пептидным последовательностям, которые распознают и связывают эти последовательности в свободной или конъюгированной форме или когда они присутствуют в виде нативной последовательности в более крупном белке, известны в данной области техники. Такие

антитела включают мышинные, мышино-человеческие и человеческо-человеческие антитела, получаемые с помощью гибридомных или рекомбинантных технологий, известных в данной области техники. Антитела также могут вырабатываться человеком, мышью, овцой, крысой, кроликом, акулой, ламой или курицей. В некоторых вариантах осуществления антитело вырабатывается курицей. Антитела также могут вырабатываться другими небольшими животными.

Подразумевается, что термин «эпитоп» относится к части любой молекулы, которую может распознавать и связывать антитело в одной или более антигенсвязывающих областях Ab. Эпитопы обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи сахаров, и имеют специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические зарядовые характеристики. Примеры эпитопов включают, но не ограничиваются этим, остатки, описанные в данном документе, которые образуют эпитопы IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления эпитоп присутствует только в неденатурированном белке. В некоторых вариантах осуществления эпитоп присутствует только в денатурированном белке.

В некоторых вариантах осуществления источник ДНК, кодирующей нечеловеческое антитело, включает линии клеток, которые вырабатывают антитело, такие как гибридные линии клеток, общеизвестные как гибридомы.

Клетки гибридомы образуются путем слияния нечеловеческой вырабатывающей антитело клетки, как правило, клетки селезенки животного, иммунизированного в отношении природного или рекомбинантного антигена или пептидного фрагмента белковой последовательности антигена. В альтернативном варианте нечеловеческая вырабатывающая антитело клетка может представлять собой В-лимфоцит из крови, селезенки, лимфатических узлов или другой ткани животного, иммунизированного антигеном.

Второй партнер по слиянию, который обеспечивает функцию иммортализации, может представлять собой лимфобластоидную клетку или клетку плазмоцитомы или миеломы, которая сама по себе не является вырабатывающей антитело клеткой, но является злокачественной. Клетки-партнеры по слиянию включают, но не ограничиваются этим, гибридому SP2/0-Ag14, сокращенно называемую SP2/0 (ATCC CRL1581), и миелому P3X63Ag8 (ATCC TIB9) или их производные. Смотрите, например, Ausubel выше, Harlow выше и Colligan выше, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

Антитела можно создавать в соответствии с примерами, приведенными в данном документе. Поскольку их последовательности известны, антитела также можно создавать в соответствии с известными способами. Антитела также можно преобразовывать в разные типы, например, преобразовывать в человеческие IgG и т. п. За счет преобразования антител в человеческое антитело субъект-человек не должен идентифицировать антитела как чужеродные. Преобразование нечеловеческого антитела

IgG в человеческое антитело IgG хорошо известно, и его можно без проблем проводить, если известна нативная последовательность. Как обсуждается в данном документе, антитела можно модифицировать в соответствии с известными способами. Такие способы описаны, например, в Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". Nature 332 (6162): 332-323; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vásquez M, Kumar S. (2004). Вырабатывающую антитело клетку, содержащую нуклеотидные последовательности, кодирующие антигенсвязывающую область химерного антитела, также можно получать путем трансформации нечеловеческой, такой как обезьянья, или человеческой клетки. Например, В-лимфоцит, который вырабатывает антитело, можно инфицировать и трансформировать вирусом, таким как вирус Эпштейна - Барр, для получения иммортализованной вырабатывающей антитело клетки (Kozbor et al., Immunol. Today 4:72 79 (1983)). В альтернативном варианте В-лимфоцит можно трансформировать с помощью трансформирующего гена или трансформирующего генного продукта, как это хорошо известно в данной области техники. Смотрите, например, Ausubel выше, Harlow выше и Colligan выше, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Слияние клеток осуществляют с помощью стандартных процедур, известных специалистам в области иммунологии. Клетки-партнеры по слиянию и способы слияния и отбора гибридом и скрининга mAb хорошо известны в данной области техники. Смотрите, например, Ausubel выше, Harlow выше и Colligan выше, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой MAb, которое связывается с IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотами эпитопа IGF-1R.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность, предложенную в данном документе.

Последовательности антител можно модифицировать для получения человеческих антител IgG. Преобразование последовательностей, предложенных в данном документе, можно модифицировать для получения других типов антител. CDR также можно связывать с другими антителами, белками или молекулами для создания фрагментов антител, которые связывают IGF-1R. Они могут иметь форму конъюгата антитела и лекарственного препарата («ADC»), мультиспецифической молекулы или химерного антигенного рецептора. Предложенные в данном документе CDR и последовательности антител также можно гуманизировать или делать полностью человеческими в соответствии с известными способами. Последовательности также можно включать в химерные антитела, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит аминокислотную последовательность, содержащую последовательность, предложенную в данном документе, или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит одну или более аминокислотных последовательностей, предложенных в данном

документе, их антигенсвязывающие фрагменты или их человеческий вариант IgG. «Человеческий вариант IgG» относится к антителу, которое было модифицировано в человеческий IgG, когда исходное антитело не является человеческим антителом IgG.

Как описано в данном документе, выработка антител с известной последовательностью является рутинной и может осуществляться любым способом. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота кодирует последовательность, предложенную в данном документе. Антитела также можно модифицировать в химерные антитела или человеческие антитела. Антитела также можно использовать в инъекционных фармацевтических композициях. Как также описано в данном документе, антитела могут представлять собой выделенные антитела или сконструированные антитела.

. В некоторых вариантах осуществления предложены «производные» антител, их фрагменты, области или производные, что включает белки, кодируемые усеченными или модифицированными генами с получением молекул, функционально напоминающих фрагменты иммуноглобулина. Модификации включают, но не ограничиваются этим, добавление генетических последовательностей для цитотоксических белков, таких как растительные и бактериальные токсины. Модификация также может включать репортерный белок, такой как флуоресцентный или хемилюминесцентный тег. Фрагменты и производные можно получать любым способом.

Идентификация этих антигенсвязывающих областей и/или эпитопов, распознаваемых Ab, описанными в данном документе, обеспечивает информацию, необходимую для создания дополнительных моноклональных антител с аналогичными характеристиками связывания и терапевтической или диагностической применимостью параллельно вариантам осуществления данной заявки.

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая описанное в данном документе антитело, может представлять собой геномную ДНК или кДНК, или РНК (например, мРНК), которая кодирует по меньшей мере одну из переменных областей, описанных в данном документе. Удобной альтернативой использованию фрагментов хромосомных генов в качестве источника ДНК, кодирующей антигенсвязывающий сегмент V-области, является использование кДНК для конструирования химерных генов иммуноглобулинов, например, как описано в Liu et al. (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:3439 (1987) и J. Immunology 139:3521 (1987), которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. Для применения кДНК необходимо, чтобы элементы генной экспрессии, соответствующие клетке-хозяину, были объединены с геном для обеспечения синтеза необходимого белка. Применение последовательностей кДНК является преимущественным по сравнению с геномными последовательностями (которые содержат интроны) в том смысле, что последовательности кДНК могут экспрессироваться в бактериях или других хозяевах, у которых отсутствуют надлежащие системы сплайсинга РНК.

Например, можно получить кДНК, кодирующую антигенсвязывающий сегмент V-области, способный выявлять, связывать или нейтрализовать антиген IGF-1R, известными способами на основании использования аминокислотных последовательностей, предложенных в данном документе. Поскольку генетический код является вырожденным, для кодирования конкретной аминокислоты можно использовать более одного кодона (Watson, et al., *infra*). Используя генетический код, можно идентифицировать один или более разных олигонуклеотидов, каждый из которых может кодировать аминокислоту. Вероятность, что конкретный олигонуклеотид будет по факту составлять действительную XXX-кодирующую последовательность, можно оценить, учитывая взаимосвязи аномального спаривания оснований и частоту, с которой конкретный кодон в действительности используется (для кодирования конкретной аминокислоты) в эукариотических и прокариотических клетках, экспрессирующих антитело или фрагмент. Такие «правила использования кодонов» описаны в Lathe, et al., *J. Molec. Biol.* 183:1 12 (1985). Используя «правила использования кодонов» Lathe, идентифицируют одиночный олигонуклеотид или набор олигонуклеотидов, который содержит теоретическую «наиболее вероятную» нуклеотидную последовательность, способную кодировать последовательности переменных или константных областей антитела.

Описанные в данном документе переменные области можно комбинировать с любым типом константной области, включая константную область человека или константную область мыши. Человеческие гены, которые кодируют константные (C) области антител, фрагментов и областей, можно получать из библиотеки фетальной печени человека известными способами. Гены человеческих C-областей могут быть получены из любой человеческой клетки, включая те, которые экспрессируют и вырабатывают человеческие иммуноглобулины. Человеческая область C_H может быть получена из любого из известных классов и изоформ человеческих H-цепей, включая гамма, μ , α , δ или ϵ , и их подтипы, такие как G1, G2, G3 и G4. Поскольку изоформ H-цепи отвечает за различные эффекторные функции антитела, выбор области C_H будет определяться необходимыми эффекторными функциями, такими как фиксация комплемента или активность антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Предпочтительно область C_H получена из гамма 1 (IgG1), гамма 3 (IgG3), гамма 4 (IgG4), или μ (IgM). Человеческая область C_L может быть получена из любого изоформа человеческой L-цепи, каппа или лямбда. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит Fc-домен. В некоторых вариантах осуществления Fc-домен содержит мутацию для продления времени полужизни антитела. В некоторых вариантах осуществления Fc-домен содержит мутацию, такую как описанные в патенте США № 7670600, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления константная область содержит мутацию в позиции аминокислотного остатка 428 по сравнению с константным доменом человеческого IgG дикого типа, пронумерованную в соответствии с индексом EU по Kabat. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, антитело, содержащее мутацию, которая соответствует остатку 428,

может иметь увеличенное время полужизни по сравнению с временем полужизни IgG, имеющего константный домен человеческого IgG дикого типа. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой замену нативного остатка треонином, лейцином, фенилаланином или серином. В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит одну или более аминокислотных замен по сравнению с константным доменом человеческого IgG дикого типа в одном или более аминокислотных остатках 251-256, 285-290, 308-314, 385-389 и 429-436, пронумерованных в соответствии с индексом EU по Kabat. Конкретные мутации или замены в этих позициях описаны описанные в патенте США № 7670600, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки.

Гены, кодирующие С-области человеческого иммуноглобулина, можно получать из человеческих клеток с помощью стандартных способов клонирования (Sambrook, et al. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) и Ausubel et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology (1987 1993)). Гены человеческой С-области легко доступны из известных клонов, содержащих гены, представляющие два класса L-цепей, пять классов H-цепей и их подклассы. Химерные фрагменты антител, такие как F(ab')₂ и Fab, можно получать путем конструирования химерного гена H-цепи, который является должным образом усеченным. Например, химерный ген, кодирующий часть H-цепи фрагмента F(ab')₂, будет содержать последовательности ДНК, кодирующие домен CH₁ и шарнирную область H-цепи, за которыми следует трансляционный стоп-кодон, для получения усеченной молекулы.

В некоторых вариантах осуществления антитела, мышинные, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, фрагменты и области антител, описанных в данном документе, получают путем клонирования сегментов ДНК, кодирующих антигенсвязывающие области H- и L-цепи антитела, специфического к антигену IGF-1R, и соединения этих сегментов ДНК с сегментами ДНК, кодирующими области C_H и C_L, соответственно, для получения генов, кодирующих мышинный, человеческий или химерный иммуноглобулин.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления создают слитый химерный ген, который содержит первый сегмент ДНК, который кодирует по меньшей мере антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения, такую как функционально перестроенная V-область с соединительным (J) сегментом, связанный со вторым сегментом ДНК, кодирующим по меньшей мере часть человеческой С-области.

Следовательно, в случае кДНК, кодирующей V- и С-области антитела, способ получения антитела в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в данном документе, включает несколько этапов, приведенных ниже: 1. Выделение матричной РНК (мРНК) из линии клеток, вырабатывающих антитело к антигену IGF-1R и необязательные дополнительные антитела, являющиеся источником константных областей тяжелой и легкой цепей; клонирование и получение из них кДНК; 2. Получение библиотеки полноразмерной кДНК из очищенной мРНК, из которой

соответствующие генные сегменты V- и/или С-области генов L- и H-цепи можно: (i) идентифицировать с помощью соответствующих зондов, (ii) секвенировать и (iii) сделать совместимыми с С- или V-генным сегментом из другого антитела для химерного антитела; 3. Конструирование полных кодирующих последовательностей H- или L-цепи путем связывания клонированных конкретных генных сегментов V-области с клонированным геном С-области, как описано выше; 4. Экспрессия и получение L- и H-цепей в выбранных хозяевах, включая прокариотические и эукариотические клетки, для получения мышино-мышинных, человек-мышинных, человек-человеческих или человек-мышинных антител.

Две кодирующие последовательности ДНК называются «функционально связанными», если связывание приводит к получению непрерывно транслируемой последовательности без изменения или прерывания триплетной рамки считывания. Кодирующая последовательность ДНК функционально связана с генным экспрессионным элементом, если эта связь приводит к правильному функционированию этого генного экспрессионного элемента, что приводит к экспрессии кодирующей последовательности.

В контексте данного документа и если не указано иное, подразумевается, что термин «около» означает $\pm 5\%$ от значения, которое он модифицирует. Таким образом, около 100 означает от 95 до 105.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе антитела используют для выявления наличия антигена. Представленное антитело можно использовать в любом устройстве или способе выявления наличия антигена.

Термин «очищенное» применительно к антителу относится к антителу, которое практически не содержит другого материала, который находится в ассоциации с молекулой в ее естественном окружении. Например, очищенный белок практически не содержит клеточного материала или других белков из клетки или ткани, из которых он получен. Данный термин относится к препаратам, в которых выделенный белок является достаточно чистым для анализа или по меньшей мере на 70%-80% (масс./масс.), по меньшей мере 80%-90% (масс./масс.) чистым, по меньшей мере 90-95% чистым; и по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% (масс./масс.) чистым. В некоторых вариантах осуществления антитело является очищенным.

В качестве альтернативы получению гибридом, секретирующих моноклональные антитела, моноклональное антитело к полипептиду можно идентифицировать и выделять путем скрининга рекомбинантной комбинаторной библиотеки иммуноглобулинов (например, библиотеки фагового дисплея антител) с полипептидом, описанным в данном документе, с целью выделения таким образом представителей библиотеки иммуноглобулинов, которые связываются с полипептидом. Способы и коммерчески доступные наборы для создания и скрининга библиотек фагового дисплея хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, в литературе можно найти примеры способов и реагентов, подходящих, в частности, для применения при создании и скрининге дисплейных библиотек антител или антигенсвязывающих белков. Таким

образом, описанные в данном документе эпитопы можно использовать для скрининга других антител, которые можно применять терапевтически, диагностически или как исследовательские инструменты.

Конъюгаты антител

Предложенные в данном документе антитела также можно конъюгировать с химическим фрагментом. Химический фрагмент может представлять собой, помимо прочего, полимер, радионуклид или цитотоксический фактор. В некоторых вариантах осуществления это может называться конъюгатом антитела - лекарственный препарат. В некоторых вариантах осуществления химический фрагмент представляет собой полимер, который увеличивает время полужизни молекулы антитела в организме субъекта. Подходящие полимеры включают, но не ограничиваются этим, полиэтиленгликоль (ПЭГ) (например, ПЭГ с молекулярной массой 2 кДа, 5 кДа, 10 кДа, 12 кДа, 20 кДа, 30 кДа или 40 кДа), декстран и монометоксиполиэтиленгликоль (мПЭГ). В Lee, et al., (1999) (Bioconj. Chem. 10:973-981) описаны ПЭГ-конъюгированные одноцепочечные антитела. В Wen, et al., (2001) (Bioconj. 12:545-553) описано конъюгирование антител с ПЭГ, который присоединен к хелатору радиометаллов (диэтилентриаминпентауксусной кислоте (ДТПК)). Примеры химических фрагментов включают, но не ограничиваются этим, антимиотические препараты, такие как калихеамицины (например озогамицин), монометилауристин Е, мертанзин и т. п. Другие примеры включают, но не ограничиваются этим, биологически активные агенты, негативно воздействующие на микротрубочки, алкилирующие агенты и агенты, связывающие малую бороздку ДНК. Другие примеры приведены в данном документе и ниже. Химический фрагмент может быть связан с антителом посредством линкерной группы (малеимид), расщепляемого линкера, такого как расщепляемые катепсином линкеры (валин - цитруллин), и, в некоторых вариантах осуществления, одного или более спейсеров (например парааминобензилкарбамат). Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, после того, как антитело связывает IGF-1R, оно может быть интернализировано, и химический фрагмент может убивать клетку или иным образом ингибировать ее рост. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку щитовидной железы.

Антитела и фрагменты антител по изобретению также можно конъюгировать с метками, такими как ^{99}Tc , ^{90}Y , ^{111}In , ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , ^{131}I , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{226}Ra , ^{60}Co , ^{59}Fe , ^{57}Se , ^{152}Eu , ^{67}Cu , ^{217}Ci , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{47}Sc , ^{109}Pd , ^{234}Th и ^{40}K , ^{157}Gd , ^{55}Mn , ^{52}Tr и ^{56}Fe .

Антитела и фрагменты антител также можно конъюгировать с флуоресцентными или хемилюминесцентными метками, включая флуорофоры, такие как хелаты редкоземельных металлов, флуоресцеин и его производные, родамин и его производные, изотиоцианат, фикоэритрин, фикоцианин, аллофикоцианин, орто-фталевый альдегид, флуорескамин, ^{152}Eu , дансил, умбеллиферон, люциферин, люминоловую метку, изолюминоловую метку, метку на основе ароматического эфира акридиния, имидазоловую метку, метку на основе соли акридиния, метку на основе оксалатного

сложного эфира, эквориновую метку, 2,3-дигидрофталазиндионы, биотин/авидин, спиновые метки и стабильные свободные радикалы.

Молекулы антител также можно конъюгировать с цитотоксическим фактором, таким как дифтерийный токсин, А-цепь экзотоксина *Pseudomonas aeruginosa*, А-цепь рицина, А-цепь абрина, А-цепь модецина, альфа-сарцин, белки и соединения *Aleurites fordii* (например, жирные кислоты), диантиновые белки, белки РАРI, РАРII и РАР-S *Phytoiassa americana*, ингибитор момордики харантской, курцин, кротин, ингибитор мыльнянки лекарственной, митогеллин, рестриктоцин, феномицин и эномицин.

Можно использовать любой известный в данной области техники способ конъюгации молекул антител по изобретению с различными фрагментами, включая способы, описанные в Hunter, et al., (1962) *Nature* 144:945; David, et al., (1974) *Biochemistry* 13:1014; Pain, et al., (1981) *J. Immunol. Meth.* 40:219; и Nygren, J., (1982) *Histochem. and Cytochem.* 30:407. Способы конъюгации антител являются традиционными и очень хорошо известными в данной области техники.

Химерные антигенные рецепторы

Предложенные в данном документе антитела также можно включать в химерный антигенный рецептор («CAR»), который можно использовать, например, в CAR-T-клетке. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен CAR может представлять собой антитело, предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет формат scFv. CAR-T-клетки представляют собой тип клеток, в котором Т-клетки пациента модифицируют так, чтобы они атаковали клетки, экспрессирующие IGF-1R. Т-клетки получают из крови пациента. Затем в лаборатории добавляют ген конкретного рецептора, который связывается с определенным белком на клетках пациента. В некоторых вариантах осуществления рецептор связывается с IGF-1R, используя связывающие области антител, предложенных в данном документе. Затем CAR-T-клетки, содержащие антитело к IGF-1R, можно использовать для лечения состояния, такого как те, что приведены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены антитела (например, антитело к IGF-1R). В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой рекомбинантное антитело, которое связывается с белком IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления белок IGF-1R представляет собой человеческий белок IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления белок IGF-1R распознается антителами в его нативной (не денатурированной) конформации. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически не связывается с денатурированным белком IGF-1R. В контексте данного документа термин «рекомбинантное антитело» относится к антителу, которое не встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления термин «рекомбинантное антитело» относится к антителу, которое не является выделенным из организма человека.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит один или более пептидов, имеющих следующие последовательности, или их вариант:

№ ID AB	Последовательность LC и HC AB	Последовательность LC	Последовательность HC
VRDN- 03100	EIVLTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDAS KRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRSKWPPWTFGQGT KVESKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLN NFPYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGECQVELV ESGGGVVQPGRSQRLSC AASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAIIWFD GSSTYYADSVRGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYFCARELGRR YFDLWGRGTLVSVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNV NPKPSNTKVDKQVEPK SCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK	EIVLTQSPATLSLSPG ERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPR LLIYDASKRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQR SKWPPWTFGQGTKV ESKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCL LNNFPYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYLSST LTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 1)	QVELVESGGGVVQPG RSQRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKGL EWVAIIWFDGSSTYY ADSVRGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDT AVYFCARELGRRYFD LWGRGTLVSVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGTQTY ICNVNPKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFNCS VMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 2)

	TISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 65)		
VRDN- 02100	DIVMTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSIVHNGNT YLQWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRLYGVPDFRFGS GSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCFQGSHVPWTF GQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECQ VQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGYSITGGYLW NWIRQPPGKGLEWIGYI SYDGTNNYKPSLKDRV TISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARYGRV FFDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNV NKHPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELL	DIVMTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQSIVH SNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVS NRL YGVPDFRFGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFG QGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	QVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGYSITG GYLWNWIRQPPGKGL EWIGYISYDGTNNYK PSLKDRV TISRDTSKN QFSLKLSSVTAADTA VYYCARYGRVFFDY WGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSKLTV

	GGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 66)		DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 4)
VRDN- 02200	SSELTQDPAVSVALGQT VRITCQGDSLRSYYAT WYQQKPGQAPILVIYGE NKRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDeadY YCKSRDGSQHLVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTPSK QSNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPAECSEVQL VQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIPI FGTANYAQKFQGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARAPLRFLE WSTQDHYYYYYMDVW GKGTTVTVSSASTKGPS	SSELTQDPAVSVALG QTVRITCQGDSLRSY YATWYQQKPGQAPI LVIYGENKRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITG AQAEDeadYYCKSR DGSQHLVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVET TTPSKQSNKYAASS YLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTV APAEC (SEQ ID NO: 5)	EVQLVQSGAEVKKPG SSVKVCKASGGTFSS YAIWVRQAPGQGLE WMGGIPIFGTANYAQ KFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDVAV YYCARAPLRFLEWST QDHYYYYYMDVW KGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLH

	VFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 67)		QDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 6)
VRDN- 02300	DIQMTQFPSSLSASVGD RVTITCRASQGIRNDLG WYQQKPGKAPKRLIYA ASRLHRGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPEDFAT YYCLQHNSYPCSFQGG TKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGECEVQL LESGGGLVQPGGSLRLS	DIQMTQFPSSLSASV GDRVITICRASQGIR NDLGWYQQKPGKAP KRLIYAASRLHRGVP SRFSGSGSGTEFTLTI SSLQPEDFATYYCLQ HNSYPCSFQGGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSF	EVQLLESGGGLVQPG GSLRLSCTASGFTFSS YAMNWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGTTFY ADSVKGRFTISRDNRSR TTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDLGWSDS YYYYYGMVWVWGQG TTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVD

	<p>CTASGFTFSSYAMNWW RQAPGKGLEWVSAISGS GGTTFYADSVKGRFTIS RDNSRRTTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDLGWS DSYYYYYGMDVWGQG TTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSNFG TQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVKCCVECPCP APPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFN STFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPML DSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 68)</p>	<p>NRGEC (SEQ ID NO: 7)</p>	<p>HKPSNTKVDKTVK CCVECPCPAPPVAGP SVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNS TFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGL PAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENN YKTPPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 8)</p>
VRDN-02400	<p>DVVMTQSPLSLPVTPE PASISCRSSQSLLHSNGY NYLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGTHWP LTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTA</p>	<p>DVVMTQSPLSLPVTPE GEPASISCRSSQSLLH SNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCMQGTHWPLTFG QGTKVEIKRTVAAPS</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPS GTLSLTCAVSGGSISS SNWWSWVRQPPGKG LEWIGEIYHSGSTNYN PSLKSRTISVDKSKN QFSLKLSSVTAADTA VYYCARWTGRTDAF DIWGQGTMTVSSAS</p>

	<p> SVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTL TLSKADYKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRG ECQVQLQESGPGLVKPS GTLSLTCAVSGGSISSN WWSWVRQPPGKGLEW IGEIYHSGSTNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARW TGRTDAFDIWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVL SDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69) </p>	<p> VFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSL LSSTLTLKADYKHK KVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9) </p>	<p> TKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10) </p>
VRDN-02500	<p> EIVLTQSPGTLVSPGER ATLSCRASQSIGSSLHW </p>	<p> EIVLTQSPGTLVSPG ERATLSCRASQSIGSS </p>	<p> EVQLVQSGGGLVKPG GSLRLSCAASGFTFSS </p>

YQQKPGQAPRLLIKYAS QSLSGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYC HQSSRLPHTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECEVQLVQS GGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSFAMHWVRQ APGKGLEWISVIDTRGA TYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARLGNFYGM DVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPAPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGS	LHWYQQKPGQAPRL LIKYASQSLSGIPDRF SGSGSGTDFLTISRRL EPEDFAVYYCHQSSR LPHTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 11)	FAMHWVRQAPGKGL EWISVIDTRGATYYA DSVKGRFTISRDN NSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARLGNFYGM MDVWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTP EVTTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)
--	---	---

	FFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 70)		
VRDN- 02700	DIVMTQSPLSLPVTGPGE ASISCRSSQSIVHNSGNT YLQWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRLYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAED VGYYCFQGSHVPWTF GQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTL KADYKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGECQ VQLQESGPGLVKPSL SLTCTVSGYSITGGYLW NWIRQPPGKGLEWIGYI SYDGTNNYKPSLKDRV TISRDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARYGRV FFDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVK SCDKTHTCPPCPAPEL GGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYR	DIVMTQSPLSLPVT GEPASISCRSSQSIVH SNGNTYLQWYLQKP GQSPQLLIYKVSRL YGVDPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGV YYCFQGSHVPWTFG QGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSTY LSSTLTLKADYKHK KVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	QVQLQESGPGGLVKPS ETLSLTCTVSGYSITG GYLWNWIRQPPGKGL EWIGYISYDGTNNYK PSLKDRV TISRDTSKN QFSLKLSSVTAADTA VYYCARYGRVFFDY WGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTS GTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPK PKDTLYITREPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLT CLVKGFPYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLS LSPG (SEQ ID NO: 83)

VVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 82)		
--	--	--

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит один или более пептидов, имеющих следующие последовательности, или их вариант:

№ ID AB	Последовательность LC и HC AB	Последовательность VL	Последовательность VH
VRDN-01100	DVVMTQTPLSLPVSLGDP ASISCRSSQSIVHSNVNTY LEWYLQKPGQSPRLLIYK VSNRFSGV PDRFSGSGAG TDFTLRISRVEAEDLGIYY CFQGSHPPTFGGGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNDFYPR EAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSS TLTSLKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRG ECQVQLVQSGAEVVKPG ASVKLSCKASGYTFTSY WMHWVKQRPGQGLEWI GEINPSNGRTNYNQKFQG KATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYFARGRPD YYGSSKWFYFDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKD	DVVMTQTPLSL PVSLGDPASISC RSSQSIVHSNVN TYLEWYLQKPG QSPRLLIYKVSN RFSGV PDRFSGS GAGTDFTLRISR VEAEDLGIYYCF QGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 13)	QVQLVQSGAEVVKPG ASVKLSCKASGYTFTS YWMHWVKQRPGQGL EWIGEINPSNGRTNYN QKFQKATLTVDKSSS TAYMQLSSLTSEDSAV YYFARGRPDYYGSSK WYFDVWGQGT TVTVS S (SEQ ID NO: 14)

	<p>YFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 71)</p>		
VRDN-02600	<p>DIQMTQSPLSLSASVGDR VTITCQASRDIRNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASSL QTGVPSRFGGSGSGTDFS FTIGSLQPEDIATYYCQQF DSLPHFTFGQGTKLEIKEV QLLESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSIYRMQWVR QAPGKGLEWVSGISPSGG TTWYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWSGGSGYAFD IWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 72)</p>	<p>DIQMTQSPLSLS ASVGDRVTITCQ <u>ASRDIRNYLNW</u> YQQKPGKAPKL LIYDASSLQTGV PSRFGGSGSGTD FSFTIGSLQPEDI ATYYC<u>QQFDSL</u> <u>PHTFGQGTKLEI</u> K (SEQ ID NO: 15)</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSIYR MQWVRQAPGKGLEW VSGISPSGGTTWYADS VKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVY YCARWSGGSGYAFDI WGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 16)</p>
VRDN-02301	<p>DIQMTQFPSSLSASVGDR VTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASRL</p>	<p>DIQMTQFPSSLS ASVGDRVTITCR ASQGIRNDLGW</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGG SLRLSCTASGFTFSYA MNWVRQAPGKGLEW</p>

	<p>HRGVPSRFGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQH NSYPSSFGQGTKLEIKEV QLLESGGGLVQPGGSLRL SCTASGFTFSSYAMNWV RQAPGKGLEWVSAISGSG GTTYFADSVKGRFTISR NSRTTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDLGWSDSY YYYGMDVWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO: 78)</p>	<p>YQQKPGKAPKR LIYAASRLHRGV PSRFGSGSGTE FTLTISSLQPEDF ATYYCLQHNSY PSSFGQGTKLEI K (SEQ ID NO: 79)</p>	<p>VSAISGSGGTTYADS VKGRFTISRDNRTTL YLQMNSLRAEDTAVY YCAKDLGWSDSY YGMVWGQGTTVTVS S (SEQ ID NO: 80)</p>
VRDN-01101	<p>DVVMQTPLSLPVS LGDP ASISCRSSQSIVHSNVNTY LEWYLQKPGQSPKLLIYK VSNRFGVPDRFSGSGAG TDFTLRISRVEAEDLGIYY CFQGSHPPTFGGGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSS TLTSLKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (легкая цепь) QVQLVQSGAEVVKPGAS VKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGEI NPSNGRTNYNQKFQGKA TLTVDKSSSTAYMQLSSL TSEDSAVYYFARGRPDY YGSSKWKYFDVWGQGT TVVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSS</p>	<p>DVVMQTPLSL PVS LGDPASISC RSSQSIVHSNVN TYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGS GAGTDFTLRISR VEAEDLGIYYCF QGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 86)</p>	<p>QVQLVQSGAEVVKPG ASVKLSCKASGYTFTS YWMHWVKQRPGQGL EWIGEI NPSNGRTNYNQKFQ GKATLTVDKSSS TAYMQLSSLTSEDS AVYYFARGRPDY YGSSKWKYFDVWG QGTTVTVS S (SEQ ID NO: 14)</p>

	<p>VVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVVS NKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 85; тяжелая цепь)</p>		
VRDN- 2700	<p>DIVMTQSPLSLPVTGGEPA SISCRSSQSIVHSNGNTYL QWYLQKPGQSPQLLIYK VSNRLYGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVY YCFQGSHVPWTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (легкая цепь) QVQLQESGPGLVKPSSETL SLTCTVSGYSITGGYLWN WIRQPPGKGLEWIGYISY DGTNNYKPSLKDRVTISR DTSKNQFSLKLSSVTAAD</p>	<p>DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPGQ SPQLLIYKVSNR LYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC FQGSHVPWTFG QGTKVEIKR (SEQ ID NO: 98)</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSE TLSLTCTVSGYSITGGY LWNWIRQPPGKGLEWI GYISYDGTNNYKPSLK DRVTISRDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYC ARYGRVFFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 99)</p>

	TAVYYCARYGRVFFDYW GQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSQVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTL YITREPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG (тяжелая цепь)(SEQ ID NO: 82)		
--	--	--	--

Колонка, обозначенная как последовательность антитела, содержит цепи VH и VL антитела. В случаях, когда цепь VH проиллюстрирована с Fc-последовательностью, Fc-последовательность может быть модифицирована или замещена другой Fc-областью, предложенной в данном документе. При этом, в некоторых вариантах осуществления антитело может содержать последовательность VH и VL, приведенную в таблицах в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело содержит одну или более VH, HC, LC или VL (те последовательности, которые имеют константный домен, представляют собой полную легкую или тяжелую цепь), имеющих следующие последовательности, или их вариант:

№ ID AB	Последовательность VL или LC	Последовательность VH или HC
VRDN-03100	EIVLTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDAS	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAAS GFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA IIWFDGSSTYYADSVRGRFTISRDNK

	<p>KRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSELEPEDFAVYYC QQRSKWPPWTFGQGTK VESKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (SEQ ID NO: 1)</p>	<p>NTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARELG RRYFDLWGRGTLVSVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 2)</p>
VRDN-02100	<p>DIVMTQSPLSLPVTGPGE ASISCRSSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRLYGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQGSHVPWTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)</p>	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG YSITGGYLWNWIRQPPGKLEWIGYI SYDGTNMYKPSLKDRVTISRDTSKNQ FSLKLSVTAADTAVYYCARYGRVF FDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNK PSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)</p>
VRDN-02200	<p>SSELTQDPAVSVALGQT VRITCQGDSLRSYYATW</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMG</p>

	<p>YQQKPGQAPILVIYGEN KRPSGIPDRFSGSSSGNT ASLTITGAQAEDADYY CKSRDGSQHLVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGA VTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPA ECS (SEQ ID NO: 5)</p>	<p>GIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKST STAYMELSSLRSED TAVYYCARAPL RFLEWSTQDHYYYYYMDVWGKGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKK EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 6)</p>
VRDN-02300	<p>DIQMTQFPSSLSASVGDR VTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAAS RLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYC LQHNSYPCSFQGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO: 7)</p>	<p>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNST TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLG WSDSYYYYYGMDVWGQTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGT QTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCC VECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPMLDS DGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID</p>

		NO: 8)
VRDN-02400	DVVMTQSPLSLPVTPE PASISCRSSQSLLHSNGY NYLDWYLQKPGQSPQLL IYLGSNRASGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQGTHWPLTFG QGTKVEIKRTVAAPSVEI FPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 9)	QVQLQESGPGLVKPSGTLTCAVSG GSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEI YHSGSTNYNPSLKSRTVISVDKSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARWTGRT DAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYS KLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)
VRDN-02500	EIVLTQSPGTLSPGER ATLSCRASQSIGSSLHWY QQKPGQAPRLLIKYASQ SLSGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCH QSSRLPHTFGQGTKVEIK RTVAAPSVEIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSL STLTLKADYKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 11)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSFAMHWVRQAPGKGLEWISV IDTRGATYYADSVKGRFTISRDNANKN SLYLQMNSLRRAEDTAVYYCARLGNF YYGMDVWGQGTITVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

		WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)
VRDN-02700	DIVMTQSP LSLPVTPGEP ASISCRSSQSIVHSNGNT YLQWYLQKPGQSPQLLI YKVSNRLYGV PDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQGSHVPWTFG QGTKVEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 3)	QVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSG YSITGGYLWNWIRQPPGKGLEWIGYI SYDGTN NYKPSLKDRVTISRDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARYGRVF FDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGL YSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPK PKDTLYITREPE VTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGV EVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 83)
VRDN-01100	DVVM TQTPLSLPVSLGD PASISCRSSQSIVHSNVNT YLEWYLQKPGQSP RLLI YKVSNRFSGV PDRFSGS GAGTDFTLRISRVEAEDL GIYYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 13)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG EINPSNGRTN YNQKFQGKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGR PDYYGSSK WYFDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 14)
VRDN-02600	DIQMTQSP LSLSASVGDR VTITCQASRDIR NYLNW YQKPGKAPKLLIYDAS <u>SLQT</u> GVPSRFGGSGSGT DFSFTIGSLQPEDIATYY	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAAS GFTFSIYRMQWVRQAPGKGLEWVSG ISPSGGTTWYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWS GGSGYAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ

	CQQFDSLPHFTFGQGTKL EIK (SEQ ID NO: 15)	ID NO: 16)
VRDN-02301	DIQMTQFPSSLSASVGDR VTITCRASQGIRNDLGW YQQKPGKAPKRLIYAAS RLHRGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPEDFATYYC LQHNSYPSSFGQGTKLEI K (SEQ ID NO: 79)	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGTTFYADSVKGRFTISRDNRSRT TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLG WSDSYYYYYYGMDVWVGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 80)
VRDN-01101	DVVMTQTPLSLPVSLGD PASISCRSSQSIVHSNVNT YLEWYLQKPGQSPKLLI YKVSNRFSGVPDRFSGS GAGTDFTLRISRVEAEDL GIYYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 86)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG EINPSNGRRTNYNQKFQGKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGR PDYYGSSKQWYFDVWVGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 14)
VRDN-01100A или 0110B	DVVMTQTPLSLPVSLGD PASISCRSSQSIVHSNVNT YLEWYLQKPGQSPKLLI YKVSNRFSGVPDRFSGS GAGTDFTLRISRVEAEDL GIYYCFQGSHVPPTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 86)	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSSKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG EINPSNGRRTNYNQKFQGKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGR PDYYGSSKQWYFDVWVGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 91)

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи, приведенная в SEQ ID NO: 13, не содержит С-концевой остаток аргинина. Это проиллюстрировано, например, в следующей последовательности:

DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 97).

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, в которых вариабельная область легкой цепи содержит последовательность SEQ ID NO: 13, она может быть замещена последовательностью SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи, приведенная в SEQ ID NO: 14, может содержать замену C22S. Это проиллюстрировано в следующей последовательности:

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSSKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP
SNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWF
DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 96).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH SEQ ID NO: 96 и последовательность VL SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH SEQ ID NO: 14 и последовательность VL SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL с SEQ ID NO: 98 и VH с SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL с SEQ ID NO: 98 и VH с SEQ ID NO: 99 с Fc-областью, содержащей мутации M252Y, S254T и T256E. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит VL с SEQ ID NO: 98 и VH с SEQ ID NO: 99 с Fc-областью, содержащей мутации M428L и N434S.

Как предложено в данном документе, тяжелая цепь может быть связана с Fc-областью, в том числе с мутациями, которые влияют на время полужизни антитела. Неограничивающие примеры мутаций в Fc-области приведены в данном документе.

В таблицах, приведенных в данном документе, LC и HC могут быть проиллюстрированы с доменами VH и VL с константными областями или без них. Константные области могут быть замещены, как предложено в данном документе. Области VH и VL можно использовать для образования антитела, предложенного в данном документе. Последовательности VH и VL могут иметь любой формат, включая, но не ограничиваясь этим, формат scFv, где области VH и VL связаны пептидным линкером. Примеры пептидных линкеров, которые можно использовать для связывания различных пептидов, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются этим: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 73); (GGGGA)_n (SEQ ID NO: 74) или любую их комбинацию, где каждое n независимо равно 1-5. В некоторых вариантах осуществления вариабельные области не связаны пептидным линкером. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 4 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14 или их области CDR. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16 или их области CDR.

В некоторых вариантах осуществления предложены антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, при этом антитело или фрагмент антитела содержит пептид, выбранный из следующей таблицы.

ID Ab №	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
VRDN-03100	RASQSVSS YLA (SEQ ID NO: 17)	DASKR AT (SEQ ID NO: 18)	QQRSKW PPWT (SEQ ID NO: 19)	SYGMH (SEQ ID NO: 20)	IIWFDGSST YYADSVRG (SEQ ID NO: 21)	ELGRRYFDL (SEQ ID NO: 22)
VRDN-02100/ 2700	RSSQSIVH SNGNTYL QWYLQ (SEQ ID NO: 23)	KVSNR LY (SEQ ID NO: 24)	FQGSHV PWT (SEQ ID NO: 25)	GGYL WN (SEQ ID NO: 26)	YISYDGTN NYKPSLKD (SEQ ID NO: 27)	YGRVFFDY (SEQ ID NO: 28)
VRDN-02200	QGDSLRSY YAT (SEQ ID NO: 29)	GENKR PS (SEQ ID NO: 30)	KSRDGS GQHLV (SEQ ID NO: 31)	SYAIS (SEQ ID NO: 32)	GIPIFGTAN YAQKFQG (SEQ ID NO: 33)	APLRFLEWST QDHYYYYY MDV (SEQ ID NO: 34)
VRDN-02300	RASQGIRN DLG (SEQ ID NO: 35)	AASRL HR (SEQ ID NO: 36)	LQHNSY PCS (SEQ ID NO: 37)	SYAMN (SEQ ID NO: 38)	AISGSGGTT FYADSVKG (SEQ ID NO: 39)	DLGWSDSY YYYGMDV (SEQ ID NO: 40)
VRDN-02400	RSSQSLH SNGYNYL D (SEQ ID NO: 41)	LGSNR A (SEQ ID NO: 42)	MQGTH WPLT (SEQ ID NO: 43)	SSSNW WS (SEQ ID NO: 44)	EIYHSGSTN YNPSLKS (SEQ ID NO: 45)	WTGRTDAFD I (SEQ ID NO: 46)
VRDN-02500	RASQSIGS SLH (SEQ ID NO: 47)	YASQS LS (SEQ ID NO: 48)	HQSSRLP HT (SEQ ID NO: 49)	SFAMH (SEQ ID NO: 50)	VIDTRGAT YYADSVKG (SEQ ID NO: 51)	LGNFYYGMD V (SEQ ID NO: 52)
VRDN-1100/ 100A/1 100B	RSSQSIVH SNVNTYLE (SEQ ID NO: 53)	KVSNR FS (SEQ ID NO: 54)	FQGSHV PPT (SEQ ID NO: 55)	SYWM H (SEQ ID NO: 56)	GEINPSNGR TNYNQKFQ G (SEQ ID NO: 57)	GRPDYYGSS KWYFDV (SEQ ID NO: 58)

VRDN-2600	QASRDIRN YLN (SEQ ID NO: 59)	DASSL QT (SEQ ID NO: 60)	QQFDSL HT (SEQ ID NO: 61)	IYRMQ (SEQ ID NO: 62)	GISPSGGTT WYADSVK (SEQ ID NO: 63)	WSGGSGYAF DI (SEQ ID NO: 64)
VRDN-2301	RASQGIRN DLG (SEQ ID NO: 35)	AASRL HR (SEQ ID NO: 36)	LQHNSY PSS (SEQ ID NO: 81)	SYAMN (SEQ ID NO: 38)	AISGSGGTT FYADSVKG (SEQ ID NO: 39)	DLGWSDSY YYYGMDV (SEQ ID NO: 40)

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR тяжелой или легкой цепи, имеющую последовательность SEQ ID NO: 17-64 и 81. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR легкой цепи, имеющую последовательность SEQ ID NO: 17, 18, 19, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 59, 60, 61 или 81. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR тяжелой цепи, имеющую последовательность SEQ ID NO: 20, 21, 22, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 56, 57, 58, 62, 63 или 64.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, имеющую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем LCDR1 имеет последовательность SEQ ID NO: 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53 или 59, LCDR2 имеет последовательность SEQ ID NO: 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 или 60 и LCDR3 имеет последовательность SEQ ID NO: 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61 или 81.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, имеющую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, причем HCDR1 имеет последовательность SEQ ID NO: 20, 26, 32, 38, 44, 50, 56 или 62, HCDR2 имеет последовательность SEQ ID NO: 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57 или 63 и HCDR3 имеет последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58 или 64.

Разные мотивы CDR можно комбинировать в любой комбинации, включая не приведенные в таблице выше. Например, предложены следующие варианты осуществления как неограничивающие примеры таких комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17; CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; и (ii) переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; последовательность CDR2

легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; и (ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; последовательность CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; или варианты любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; и (ii) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; последовательность CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; или варианты любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления CDR1 вариабельной области легкой цепи замещена любой другой из последовательностей CDR1 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR2 вариабельной области легкой цепи замещена любой другой из последовательностей CDR2 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR3 вариабельной области легкой цепи замещена любой другой из последовательностей CDR3 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR1 вариабельной области тяжелой цепи замещена любой другой из последовательностей CDR1 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR2 вариабельной области тяжелой цепи замещена любой другой из последовательностей CDR2 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления CDR3 вариабельной области тяжелой цепи замещена любой другой из последовательностей CDR3 тяжелой цепи.

В некоторых вариантах осуществления предложены антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или белок, которые содержат пептид, имеющий последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86 и 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность или вариант любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 65, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 66, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 67, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 68, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 69, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 70, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 71, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 72, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 78, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 82, или вариант любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность SEQ ID NO: 85, или вариант любого из вышеуказанного.

В некоторых вариантах осуществления последовательности V_L и/или V_H соответствуют приведенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предложены последовательности V_L как элементы легкой цепи (LC). В некоторых вариантах осуществления последовательности V_L , предложенные как элементы легкой цепи (LC), подчеркнуты в последовательности LC. В некоторых вариантах осуществления последовательности V_H , предложенные как элементы тяжелой цепи (HC), подчеркнуты в последовательности HC.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид V_L , приведенный в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86, или любую их комбинацию. Пептид V_L может содержать вариант любой из этих последовательностей, предложенных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид V_H , приведенный в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83, или любую их комбинацию. Пептид V_H может содержать вариант любой из этих последовательностей, предложенных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид V_H и пептид V_L , причем пептид V_H содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83, а пептид V_L содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86.

их комбинацию. Пептид LC может содержать вариант любой из этих последовательностей, предложенных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC, приведенный в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 или 83, или любую их комбинацию. Пептид HC может содержать вариант любой из этих последовательностей, предложенных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 или 83, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9 или 11. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 2, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления пептид HC, содержащий последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 4, имеет дополнительный C-концевой остаток лизина (K). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 8, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 10, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 12, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид HC и пептид LC, причем пептид HC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 83, а пептид LC содержит последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 3.

Помимо этих конкретных комбинаций любые из пептидов V_H и пептидом V_L можно комбинировать друг с другом.

Помимо этих конкретных комбинаций любые из пептидов HC и пептидом LC можно комбинировать друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность или антигенсвязывающий фрагмент клона АТСС РТА-7444. Последовательность антитела, вырабатываемого клоном АТСС РТА-7444, в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки, что включает и его антигенсвязывающие фрагменты.

Кроме того, как предложено в данном документе, антитела могут представлять собой мультиспецифические антитела в том смысле, что антитела имеют несколько связывающих областей, нацеленных на разные белки или один белок в разных эпитопах. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело.

Как предложено в данном документе, разные пептиды (V_H или V_L), описанные в данном документе, могут быть связаны пептидным линкером или не связаны пептидным линкером с образованием непрерывной последовательности. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит последовательность: $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 73); $(GGGGA)_n$ (SEQ ID NO: 74) или любую их комбинацию, где каждое n независимо равно 1-5. формат связанного пептида можно представить формулой V_H-Z-V_L или V_L-Z-V_H , где Z представляет собой пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 73); $(GGGGA)_n$ (SEQ ID NO: 74) или любую их комбинацию, где каждое n независимо равно 1-5.

Как предложено в данном документе, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой варианты последовательностей.

Другие примеры антител включают, но не ограничиваются этим, приведенные в US20160096894A1, EP1399483B1, EP2194067B1, US20040202651A1, US20110229933A1, US8137933B2, US8951790B2, US20190270820A1, US7572897B2, US20090275126A1, EP1959014B1, US20080014203A1, US20080226635A1, US20120076778A1, US20190153071A1, WO2011161119A1, US10611825B2, US20120237507A1, EP2681240B1, US9982036B2, US20180312573A1, EP2681239B1, US20160151487A1, US20190225696A1, WO2017011773A2, US20200023076A1, US20190153471A1, US20190194713A1, WO2020006486A1, US20080112888A1, US20150168424A1, EP2032989B2, US9045536B2, которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. Другие примеры антител включают, но не ограничиваются этим, приведенные в US8153121B2, EP1469879B1, WO2016064716A1, US20190270820A1, US20180280527A1, US20190225696A1, US7998681B2, US20040202651A1, US20050136063A1, US20090285824A1, US20150274829A1, EP2322550B1, US20060286103A1, US20070071675A1, US20100047239A1, US20130004416A1, US20080112888A1, US20150168424A1, US20100143340A1, US20110014117A1, US20100260668A1, US20100074900A1, US20150017168A1, US20110044980A1, US20130330323A1, US20120263722A1, US20120201746A1, US10519245B2, US20180243432A1, US20170218091A1, US20200115460A1, US20100104645A1, US20120065380A1, EP2970433B1, US20160289341A1, US20160289343A1, US20190293656A1, которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит последовательность:

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP
SNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWF
DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:
92); а легкая цепь содержит последовательность:

DVVMQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIHHSNVTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKV
SNRFSGVDPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93).

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит последовательность:

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP
SNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWF
DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 94);

а легкая цепь содержит последовательность

DVVMQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIHHSNVTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKV
SNRFSGVDPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 93).

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь SEQ ID NO: 94 содержит С-концевой остаток лизина, добавленный к С-концу SEQ ID NO: 94.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит последовательность:

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINP
SNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWF
DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG

QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 95);

а легкая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 93.

В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь с SEQ ID NO: 95 содержит C-концевой остаток лизина, добавленный к C-концу SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, причем тяжелая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 83, а легкая цепь содержит последовательность SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH SEQ ID NO: 96 и последовательность VL SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность VH SEQ ID NO: 14 и последовательность VL SEQ ID NO: 97.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления для изготовления фармацевтических или стерильных композиций антител к IGF-1R или других белков, предложенных в данном документе, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или другие белки, предложенные в данном документе, смешивают с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Смотрите, например, Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984).

Составы терапевтических и диагностических агентов можно изготавливать путем смешивания с приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами в форме, например, лиофилизированных порошков, суспензий, водных растворов и суспензий (смотрите, например, Hardman, et al. (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY). В некоторых вариантах осуществления антитела разводят до соответствующей концентрации в натрий-ацетатном растворе с pH 5-6 и добавляют NaCl или сахарозу для тоничности. Для повышения стабильности можно добавлять дополнительные агенты, такие как полисорбат 20 или полисорбат 80.

Токсичность и терапевтическую эффективность композиций антител, вводимых отдельно или в комбинации с другим агентом, можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Дозовое соотношение между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс (LD₅₀/ ED₅₀). В конкретных аспектах необходимы антитела, демонстрирующие

высокий терапевтический индекс. Данные, полученные из этих анализов клеточных культур и исследований на животных, можно использовать при составлении диапазона дозировок для людей. Дозировка таких соединений предпочтительно лежит в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с незначительной или отсутствующей токсичностью. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и пути введения.

В некоторых вариантах осуществления композицию по изобретению вводят субъекту в соответствии с Настольным справочником врача (Physicians' Desk Reference) 2003 (Thomson Healthcare; 57-ое издание (1 ноября 2002 г.)).

Способ введения может варьироваться. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, трансмукозальный, кишечный, парентеральный; внутримышечный, подкожный, внутрикожный, интрамедуллярный, интратекальный, прямой внутрижелудочковый, внутривенный, внутрибрюшинный, интраназальный, внутриглазной, ингаляционный, инсuffляционный, местный, кожный, трансдермальный или внутриартериальный.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить инвазивным путем, таким как инъекция. В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающий фрагмент, или их фармацевтическую композицию вводят внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутриартериально, внутрисуставно (например, в артритные суставы) или посредством ингаляции, аэрозольной доставки. Введение неинвазивными путями (например, перорально; например, в пилюле, капсуле или таблетке) также входит в объем представленных вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно вводить напрямую в глаз, переднюю камеру глаза, стекловидную камеру глаза, супрахориоидальное пространство или ретро-орбитальную пазуху. В некоторых вариантах осуществления введение в глаз, переднюю камеру глаза, стекловидную камеру глаза, супрахориоидальное пространство или ретро-орбитальную пазуху осуществляют посредством инъекции. В некоторых вариантах осуществления инъекция представляет собой интравитреальную инъекцию, интраорбитальную инъекцию, ретро-орбитальную инъекцию, супрахориоидальную инъекцию или интракамеральную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления инъекция представляет собой интравитреальную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления инъекция представляет собой интраорбитальную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления инъекция представляет собой ретро-орбитальную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления инъекция представляет собой супрахориоидальную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления инъекция представляет собой интракамеральную инъекцию.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с по меньшей мере одним терапевтическим агентом, таким как, но не ограничиваясь этим, любое терапевтическое

средство, используемое для лечения тиреоидного заболевания глаз. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело к IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с по меньшей мере одним терапевтическим агентом, таким как, но не ограничиваясь этим, терапевтическое средство, используемое для лечения тиреоидного заболевания глаз или связанного с ним состояния. Примеры таких лекарственных и терапевтических средств включают, но не ограничиваются этим, антитиреоидные средства, противодиабетические средства, бета-блокаторы, пропилтиоурацил, метимазол, пропранолол, атенолол, метопролол, надолол, кортикостероиды, метформин, сульфонилмочевины, меглитинид, тиазолидиндионы, ингибиторы DPP-4, агонисты рецептора GLP-1, ингибиторы SGLT2, обычный инсулин, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин лизпро, инсулин изофан, инсулин деглудек, инсулин детемир, инсулин гларгин, акарбозу, миглитол, ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, картеолол, карведилол, эсмолол, лабеталол, метопролол, надолол, небиволол, пенбутолол, пиндолол, пропранолол, соталол, тимолол, офтальмологический раствор томолола, ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, дулаглутид, эксенатид, семаглутид, лираглутид, ликсисенатид, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин или любую их комбинацию.

Композиции можно вводить с помощью медицинских устройств, известных в данной области техники. Например, фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить путем инъекции гиподермической иглой, включая, например, предварительно наполненный шприц или автоинжектор.

Фармацевтические композиции также можно вводить с помощью безыгольного гиподермического устройства для инъекций; такие устройства описаны в патентах США №№ 6620135; 6096002; 5399163; 5383851; 5312335; 5064413; 4941880; 4790824 или 4596556.

Фармацевтические композиции также можно вводить путем инфузии. Примеры хорошо известных имплантатов и модулей для введения фармацевтических композиций включают: патент США № 4487603, в котором описано имплантируемый микроинфузионный насос для дозирования лекарственного средства с контролируемой скоростью; патент США № 4447233, в котором описан инфузионный насос для доставки лекарственного средства с точной скоростью инфузии; патент США № 4447224, в котором описан имплантируемый инфузионный аппарат с переменным потоком для непрерывной доставки лекарственного средства; патент США № 4439196, в котором описана осмотическая система доставки лекарственного средства, имеющая многокамерные отделения. Много других таких имплантатов, систем для доставки и модулей хорошо известны специалистам в данной области техники.

В альтернативном варианте антитело можно вводить местным, а не системным образом, например, путем инъекции антитела непосредственно в артритический сустав или индуцированный патогеном пораженный участок, характеризующийся иммунопатологией, часто в депо-составе или составе с замедленным высвобождением.

Кроме того, антитело можно вводить в системе направленной доставки лекарственных средств, например, в липосоме, покрытой тканеспецифическими антителами, нацеленными, например, на артритический сустав или индуцированный патогеном пораженный участок, характеризующийся иммунопатологией. Липосомы будут нацелены на пораженную ткань и будут селективным образом нею поглощаться.

Схема введения зависит от нескольких факторов, включая сывороточную или тканевую скорость обмена терапевтического антитела, уровень симптомов, иммуногенность терапевтического антитела и доступность клеток-мишеней в биологической матрице. Предпочтительно схема введения позволяет доставлять достаточное количество терапевтического антитела для обеспечения улучшения целевого болезненного состояния с одновременной минимизацией нежелательных побочных эффектов. Соответственно, количество доставляемого биологического препарата зависит частично от конкретного терапевтического антитела и тяжести состояния, лечение которого проводят. Доступны руководства по подбору соответствующих доз терапевтических антител (смотрите, например, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602).

Определение соответствующей дозы осуществляется врачом, например, с использованием параметров или факторов, которые, как известно или как предполагается в данной области техники, влияют на лечение. В общем случае доза начинается с количества, несколько меньшего, чем оптимальная доза, после чего ее увеличивают небольшими шагами до достижения необходимого или оптимального эффекта в сравнении с любыми негативными побочными эффектами. Важные диагностические показатели включают симптомы, например, воспаления или уровень вырабатываемых воспалительных цитокинов. В общем случае желательно, чтобы биологический препарат, который будет использоваться, был получен от того же вида, что и животное, предназначенное для лечения, что минимизирует иммунный ответ на реагент. В случае субъектов-людей, могут быть необходимы, например, химерные, гуманизированные или полностью человеческие антитела.

Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно доставлять посредством непрерывной инфузии или в дозах, вводимых, например, раз в день, 1-7 раз в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц, раз в два месяца, раз в квартал, раз в полугодие, раз в год и т. д. Дозы можно доставлять, например, внутривенно, подкожно, местно, перорально, назально, ректально, внутримышечно, интрацеребрально, интраспинально или посредством ингаляции. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят раз в

(например, путем инфузии или подкожной инъекции) 19 раз. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят (например, путем инфузии или подкожной инъекции) 20 раз. Когда антитело вводят более, чем один раз, его можно вводить в соответствии со схемой, такой как схемы, предложенные в данном документе.

Общая недельная доза может быть такой, как предложено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления общая недельная доза составляет по меньшей мере 0,05 мкг/кг массы тела, в более общем случае по меньшей мере 0,2 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 1 мкг/кг, 10 мкг/кг, 100 мкг/кг, 0,25 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 5,0 мг/мл, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг или более (смотрите, например, Yang, et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold, et al. (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu, et al. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji, et al. (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144). Также можно доставлять дозы для достижения предопределенной целевой концентрации антитела в сыворотке субъекта, такой как 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 мкг/мл или более.

В некоторых вариантах осуществления антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта по меньшей мере или около 10 мкг/мл, или 20 мкг/мл, или 50 мкг/мл, 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

В некоторых вариантах осуществления вводят дозу 20 мг/кг в/в. В некоторых вариантах осуществления введение используют для обеспечения C_{min} 133 мкг/мл через приблизительно 5 недель. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза антитела обеспечивает C_{min} 102 мкг/мл через 6 недель. В некоторых вариантах осуществления доза антитела соответствует предложенной в данном документе, например, 10 мг/кг в качестве нагрузочной дозы с последующими таким же или меньшими дозами. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят, как предложено в данном документе, в дозе для обеспечения C_{min} по меньшей мере или около 100 мкг/мл.

В контексте данного документа термины «ингибировать», или «лечить» или «лечение» включают замедление развития симптомов, связанных с расстройством, и/или уменьшение тяжести симптомов такого расстройства. Эти термины дополнительно включают уменьшение интенсивности неконтролируемых или нежелательных симптомов, предотвращение появления дополнительных симптомов и уменьшение интенсивности или предотвращение первопричин таких симптомов. Таким образом, эти термины означают достижение благоприятного результата для позвоночного субъекта, имеющего расстройство, заболевание или симптом, или у которого потенциально могут развиваться такие расстройство, заболевание или симптом.

В контексте данного документа термины «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная доза» и «эффективное количество» относятся к количеству антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое при введении отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом в клетку, ткань или организм субъекта эффективно вызывает измеримое улучшение в отношении одного или более симптомов заболевания или состояния или прогрессирования такого

заболевания или состояния. Терапевтически эффективная доза дополнительно относится к количеству связывающего соединения, достаточному для по меньшей мере частичного уменьшения интенсивности симптомов, например, лечения, излечения, предотвращения или уменьшения интенсивности релевантного медицинского состояния, или ускорения лечения, излечения, предотвращения или уменьшения интенсивности таких состояний. Когда речь идет об индивидуальном активном ингредиенте, вводимом отдельно, терапевтически эффективная доза относится только к этому ингредиенту. Когда речь идет о комбинации, терапевтически эффективная доза относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту при введении в комбинации, серийно или одновременно. Эффективное количество терапевтического средства приводит к улучшению диагностического показателя или параметра по меньшей мере на 10%; обычно по меньшей мере на 20%; предпочтительно по меньшей мере на около 30%; более предпочтительно по меньшей мере на 40% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 50%. Эффективное количество также может приводить к улучшению субъективного показателя в случаях для оценки тяжести заболевания используя субъективные показатели. В некоторых вариантах осуществления количество представляет собой терапевтически эффективное количество, если это то количество, которое можно использовать для лечения или облегчения состояния, как предложено в данном документе.

В контексте всего описания термин «субъект» включает любой организм, такой как животное, включая млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и, например, человека. Субъект также может называться пациентом. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта. Субъект, который «нуждается в лечении», относится к субъекту, который был определен как нуждающийся в лечении состояния, подлежащего лечению, и которого лечат с конкретной целью лечения такого состояния. Состояния могут представлять собой, например, любые состояния, описанные в данном документе.

Принимая во внимание, что выделенное антитело связывает эпитоп на белке IGF-1R или другом белке, описанном в данном документе, и проявляет *in vitro* и/или *in vivo* ингибирующую или терапевтическую активность в отношении IGF-1R, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, способные ингибировать функцию IGF-1R, подходят как терапевтические агенты для лечения связанных с IGF-1R состояний как у людей, так и у животных. Эти состояния включают тиреоидное заболевание глаз. Соответственно, также предложены способы лечения таких состояний, включающие введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту с таким состоянием.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение терапевтически или профилактически эффективного количества одного или более моноклональных антител или антигенсвязывающих фрагментов антител, описанных в данном документе, предрасположенному субъекту или субъекту, у которого наблюдается состояние, при котором, как известно или как предполагается, IGF-1R вызывает

наблюдаемую патологию. Можно вводить любую активную форму антитела, включая, но не ограничиваясь этим, фрагменты scFV, Fab и F(ab')₂ и другие формы антител, предложенные в данном документе.

В контексте данного документа связанная с IGF-1R патология относится к состояниям, вызываемым модуляцией IGF-1R. Эти состояния включают, но не ограничиваются этим, тиреоидное заболевание глаз и другие состояния, приведенные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления используемые антитела совместимы с видами-реципиентами, так что иммунный ответ на MAb не приводит к неприемлемо короткому периоду полужизни в циркуляции или не вызывает иммунный ответ на MAb у субъекта.

Лечение индивидов может включать введение терапевтически эффективного количества описанных в данном документе антител. Антитела могут быть предоставлены в наборе, таком как предложенный в данном документе. Антитела можно использовать или вводить отдельно или в смеси с другим терапевтическим, анальгетическим или диагностическим агентом, таким как предложенный в данном документе. При введении пациенту антитела или его фрагмента, способного связываться с IGF-1R, или антитела, способного защищать от IGF-1R-патологии у пациента-реципиента, дозировка вводимого агента будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст, масса, рост, пол, общее состояние здоровья, анамнез пациента и т. д.

Антитело, способное лечить состояние, связанное с активностью IGF-1R, или которое можно использовать для лечения связанной с IGF-1R патологии, предназначено для введения субъектам в количестве, достаточном, чтобы обеспечить уменьшение, разрешение или облегчение симптомов или патологии, связанных с IGF-1R. Такая патология включает тиреоидное заболевание глаз и т. п.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения субъекта с IGF-1R-опосредованным расстройством. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой тиреоидное заболевание глаз. Как предложено в данном документе, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно вводить с другими терапевтическими средствами. Их можно вводить одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно использовать для лечения тиреоидного заболевания глаз. В некоторых вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно использовать для лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы или применения для уменьшения проптоза глаза у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта, которого ранее лечили антителом, отличным от предложенного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы или применения для определения оценки клинической активности (CAS, англ «Clinical Activity Score») у субъекта, который имеет или предполагается имеет эндокринную офтальмопатию (ЭОП).

В некоторых вариантах осуществления предложены способы или применения для уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и снижения оценки клинической активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

В контексте данного документа термин оценка клинической активности (CAS) относится к протоколу, описанному и оцениваемому в соответствии с таблицей 2. В соответствии с этим протоколом за наличие каждого из параметров, приведенных в таблице ниже, дают по одному баллу. Сумма всех баллов определяет клиническую активность и дает CAS, где 0 или 1 соответствует неактивному заболеванию, а 7 - тяжелой активной офтальмопатии.

Таблица 2	
Параметры для расчета оценки клинической активности	
№ пункта	Параметр
1	Спонтанная ретробульбарная боль
2	Боль при попытке движения глаза (взгляд вверх, со стороны в сторону и вниз; иногда называемая вызванной взглядом глазничной болью)
3	Отечность век
4	Эритема (покраснение) век
5	Покраснение конъюнктивы
6	Хемоз (отежность/отек конъюнктивы)
7	Отечность карункулы или складки

Как показано в таблице 2, CAS состоит из семи компонентов: спонтанная ретробульбарная боль, боль при попытке движения глаза (взгляд вверх, со стороны в сторону и вниз), покраснение конъюнктивы, покраснение век, хемоз, отежность карункулы/складки и отежность век. Каждый компонент оценивается как присутствующий (1 балл) или отсутствующий (0 баллов). Оценка эффективности представляет собой сумму всех присутствующих пунктов; с учетом диапазона 0-7, где 0 или 1 соответствует неактивному заболеванию, а 7 - тяжелой активной офтальмопатии. Изменение на > 2 считается клинически значимым.

Пункт 1, спонтанная глазничная боль может представлять собой болезненное или давящее ощущение на глазное яблоко или за ним. Эта боль может быть вызвана повышением внутриглазного давления, когда объем глазничных тканей увеличивается из-за избытка синтеза внеклеточного матрикса, накопления жидкости и клеточной инфильтрации и экспансии. Пункт 2, вызванная взглядом глазничная боль, может

представлять собой боль в глазах при взгляде или попытке посмотреть вверх, вниз или в стороны, т. е. боль при движении глаза вверх, вниз или вбок, или при попытке движения глаза. Этот тип боли может возникать из-за растяжения воспаленной(ых) мышцы (мышц), в особенности при попытке смотреть вверх. «Боль растяжения» невозможно вызвать давлением пальцами на глазное яблоко, как можно было ожидать, если бы она была проявлением повышенного внутриглазного давления. Оба типа боли можно уменьшить после противовоспалительного лечения. Следовательно, эти типы боли считаются напрямую связанными с аутоиммунным воспалением в глазнице и, таким образом, пригодными для оценки активности ЭОП.

Отечность при ЭОП проявляется как хемоз (отек конъюнктивы), пункт б в таблице 1, и отечность карункулы и/или полулунной складки. Оба варианта являются признаками активности ЭОП. Отечность век может быть вызвана отеком, пролапсом жира через глазничную перегородку или фиброзной дегенерацией. Помимо отека, другие симптомы активной ЭОП включают покраснение и/или боль конъюнктивы, век, карункулы и/или полулунной складки.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта, которого лечат, проптоз уменьшается по меньшей мере на 2 мм. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, которого лечат, проптоз уменьшается по меньшей мере на 3 мм. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, которого лечат, проптоз уменьшается по меньшей мере на 4 мм.

В некоторых вариантах осуществления у субъектов, которых лечат, оценка клинической активности (CAS) уменьшается по меньшей мере на 2 балла. В некоторых вариантах осуществления оценка клинической активности (CAS) у субъекта уменьшается до одного (1). В некоторых вариантах осуществления оценка клинической активности (CAS) у субъекта уменьшается до нуля (0).

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, при этом лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).

В некоторых вариантах осуществления предложены способы улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса). В некоторых вариантах осуществления качество жизни определяют с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL) или любой из ее подшкал - зрительной функции или внешнего вида. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению большего или равному 8 баллам по GO-QoL. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению по подшкале зрительной функции GO-QoL. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к улучшению по подшкале внешнего вида GO-QoL.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП). В некоторых вариантах осуществления диплопия представляет собой постоянную диплопию. В некоторых вариантах осуществления диплопия представляет собой непостоянную диплопию. В некоторых вариантах осуществления диплопия представляет собой промежуточную диплопию. В некоторых вариантах осуществления улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 20 недель после прекращения введения антитела. В некоторых вариантах осуществления улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 50 недель после прекращения введения антитела.

Тяжесть заболевания можно определять согласно следующим неограничивающим вариантам осуществления. Например, в случае открытости век измеряют (а мм) расстояние между краями век, когда пациент смотрит прямо, сидя в расслабленном состоянии и с фиксацией на расстоянии. В случае отечности век измерение/оценка представляет собой «отсутствует/неоднозначная», «умеренная» или «сильная». Покраснение век либо отсутствует, либо присутствует. Покраснение конъюнктивы либо отсутствует, либо присутствует. В некоторых вариантах осуществления отек конъюнктивы либо отсутствует, либо присутствует. В некоторых вариантах осуществления воспаление карункулы или складки либо отсутствует, либо присутствует. Экзофтальм измеряют в миллиметрах, используя тот же экзофтальмометр Гертеля и то же самое интеркантальное расстояние для отдельного пациента. Субъективную диплопию оценивают по шкале от 0 до 3 (0=диплопия отсутствует; 1=промежуточная, т. е. диплопия при взгляде вперед, при усталости или сразу после пробуждения; 2=непостоянная диплопия, т. е. диплопия в крайних точках взгляда; 3=постоянная, т. е. непрерывная диплопия при взгляде вперед или при чтении). В случае поражения мышц глаза дукцию измеряют в градусах. Поражение роговицы либо отсутствует/точечное, либо представляет собой кератопатию/язву. В случае поражения зрительного нерва, т. е. остроты зрения с максимальной коррекцией, цветного зрения, диска зрительного нерва, относительного афферентного дефекта зрачка, состояние либо отсутствует, либо присутствует. Кроме того, проверяют поле зрения, если подозревают компрессию зрительного нерва. В некоторых вариантах осуществления пациента можно классифицировать в соответствии со следующей классификацией степени тяжести. Например, опасное для зрения тиреоидное заболевание глаз: Пациенты с дистироидной оптической нейропатией (ДОН) и/или разрывом роговицы. эта категория требует немедленного вмешательства. Умеренное или тяжелое тиреоидное заболевание глаз: Пациенты без опасного для зрения заболевания, заболевание глаз для которых существенно влияет на повседневную жизнь для обоснования рисков иммуносупрессии (в случае активного заболевания) или хирургического вмешательства (в случае неактивного заболевания). Пациенты с умеренным или тяжелым эндокринным заболеванием глаз обычно имеют одно или более из следующего: ретракция века, превышающая или равная 2 мм, умеренное или тяжелое

поражение мягких тканей, экзофтальм, больший или равный 3 мм сверх нормы для расы и пола, непостоянная или постоянная диплопия. Слабое тиреоидное заболевание глаз: Пациенты, чьи признаки тиреоидного заболевания глаз имеют лишь незначительное влияние на повседневную жизнь, недостаточное для обоснования иммуносупрессивного или хирургического лечения. Они обычно имеют одно или более из следующего: незначительная ретракция века (< 2 мм), незначительное поражение мягких тканей, экзофтальм < 3 мм сверх нормы для расы и пола, временная или отсутствующая диплопия и экспозиция роговицы, восприимчивая к лубрикантам.

В некоторых вариантах осуществления пациента можно характеризовать с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL). Кроме проптоза (или экзофтальма) и CAS, качество жизни также оценивают, используя опросник по качеству жизни при ОГ (GO-QoL). Этот опросник разработан для определения улучшения качества жизни после лечения способом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления опросник позволяет определить снижение количества или отсутствие побочных эффектов после лечения антителом или его антигенсвязывающим фрагментом в соответствии со способом, описанным в данном документе, по сравнению с лечением глюкокортикоидами. GO-QoL представляет собой опросник для самостоятельного заполнения из 16 пунктов, разделенных на 2 подгруппы для оценки воспринимаемых эффектов ТЗГ субъектами на (i) их ежедневную физическую активность, поскольку она связана с функцией зрения, и (ii) психосоциальную функцию. Качество жизни оценивают, используя опросник GO QoL. Опросник GO-QoL [C. В. Terwee et al, 1998] заполняют в день 1 и недели 6, 12 и 24 (или PW) во время периода лечения и месяцы 7 и 12 (или PW) во время периода последующего наблюдения GO-QoL представляет собой опросник для самостоятельного заполнения из 16 пунктов, разделенных на две самостоятельно оцениваемые подшкалы; одна охватывает влияние функции зрения на повседневную деятельность, а другая оценивает влияние на воспринимаемый внешний вид. Подшкала функции зрения охватывает такие виды деятельности, как вождение, прогулки, чтение, просмотр телевидения. Подшкала внешнего вида включает такие вопросы субъекту, как изменила ли офтальмопатия внешний вид субъекта, привела ли к негативной реакции других людей на субъекта, привела ли к социальной изоляции и привела ли к попыткам субъекта замаскировать его или ее внешний вид. Каждая подшкала содержит 8 вопросов, на которые нужно дать ответ: да - очень сильно; да - немного; или нет - нисколько. Каждый вопрос оценивается в 0-2, соответственно, а затем общую исходную оценку математически преобразуют в шкалу 0-100, где 0 представляет наиболее негативное влияние на качество жизни, а 100 представляет отсутствие влияния. Было показано, что изменение, превышающее или равное 8 баллам по шкале 0-100, является клинически значимым. Объединенная оценка учитывает исходные оценки по обеим подшкалам, которые затем преобразуют в одну шкалу 0-100. Опросник содержит две самостоятельно оцениваемые подшкалы. Каждая подшкала содержит 8 вопросов, на которые нужно дать ответ: (i) да - очень сильно; (ii) да - немного; или (iii) нет - нисколько.

Каждый вопрос оценивается в 0-2, соответственно, а затем общую исходную оценку математически преобразуют в шкалу 0-100, где 0 представляет наиболее негативное влияние на качество жизни, а 100 представляет отсутствие влияния. Изменение, > 8 баллов по шкале 0-100 считается клинически значимым. Объединенная оценка учитывает исходные оценки по обоим подшкалам, которые затем преобразуют в одну шкалу 0-100.

Пациентов также можно оценивать по наличию или отсутствию оценки диплопии по Горману. Субъективная оценка диплопии по Горману включает четыре категории: отсутствие диплопии (отсутствует), диплопия, когда пациент устал или при пробуждении (промежуточная), диплопия в крайних точках взгляда (непостоянная) и постоянная диплопия при взгляде вперед или чтении (постоянная). Пациентов оценивают в соответствии со степенью диплопии, которая у них присутствует. Улучшение, превышающее или равное 1 степени, считается клинически значимым.

В некоторых вариантах осуществления способы включают введение антитела, такого как предложенное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг антитела в качестве первой дозы. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозировке от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозировке от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг антитела при последующих дозах. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в следующих количествах: около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 20 мг/кг антитела при последующих дозах. В некоторых вариантах осуществления последующие дозы вводят раз в три недели в течение по меньшей мере 21 недели.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в фармацевтической композиции, такой как предложенная в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически активных соединений для лечения ЭОП. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит кортикостероиды; ритуксимаб или другие антитела к CD20; тоцилизумаб или другие антитела к IL-6; или селен, инфликсимаб или другие антитела к TNF-альфа или ингибитор рецептора тиреотропного гормона (TSHR).

В некоторых вариантах осуществления предложенный в данном документе способ включает введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают и ингибируют IGF-IR. В некоторых вариантах осуществления антитело является таким, как предложено в данном документе.

Также предложены наборы, применимые для реализации описанных в данном документе вариантов осуществления. Представленный набор содержит первый контейнер, содержащий вышеописанные антитела, или упакованный в ассоциации с ними. Также набор может содержать другой контейнер, содержащий растворы, необходимые или удобные для реализации вариантов осуществления, или упакованный в ассоциации с ними. Контейнеры могут быть сделаны из стекла, пластика или фольги и могут

представлять собой флакон, бутылку, саше, пробирку, пакет и т. д. Также набор может содержать информацию в письменном виде о процедурах, таких как реализация вариантов осуществления, или аналитическую информацию, такую как количество реагента, содержащегося в первом контейнере. Контейнер может находиться в другом контейнере, например, коробке или пакете, наряду с информацией в письменном виде.

В другом аспекте в данном документе предложен набор для выявления белка IGF-1R в биологическом образце. Набор содержит контейнер, содержащий одно или более антител, которые связывают эпитоп белка IGF-1R, и инструкции по применению антитела в целях связывания белка IGF-1R с образованием иммунологического комплекса и выявлению образования иммунологического комплекса, при этом наличие или отсутствие иммунологического комплекса коррелирует с наличием или отсутствием белка IGF-1R в образце. Примеры контейнеров включают многолуночные планшеты, которые позволяют проводить одновременное выявление белка IGF-1R в нескольких образцах.

В некоторых вариантах осуществления предложены антитела, которые связываются с белком IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления антитело является выделенным. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается специфически. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком IGF-1R, который свернут надлежащим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело является специфическим в отношении конкретного конформационного состояния IGF-1R (открытого или закрытого). В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком IGF-1R в клеточной мембране. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с белком IGF-1R, который находится в клеточной мембране интактной клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует или нейтрализует функцию белка IGF-1R. В контексте данного документа термин «нейтрализует» означает ингибирование активности или функции белка. Ингибирование может быть полным или частичным. В некоторых вариантах осуществления активность или функция ингибируется по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99%. Процент ингибирования может быть основан на функции или активности белка в отсутствие антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует транспорт глюкозы, облегчаемый IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует интернализацию белка IGF-1R.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит последовательность, предложенную в данном документе, или ее антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит CDR тяжелой цепи или ее антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе. Тяжелая цепь может представлять собой одну или более тяжелых цепей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит легкую цепь или ее антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения, ингибирования или улучшения состояния патологии, связанной с IGF-1R. В некоторых

вариантах осуществления способы включают введение субъекту антитела, описанного в данном документе, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе, для лечения, ингибирования или улучшения состояния патологии, связанной с IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления патология является такой, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы выявления наличия или отсутствия IGF-1R в образце, включающие приведение образца в контакт с одним или более антителами, описанными в данном документе, с выявлением связывания антителом антигена IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления выявление связывания указывает на наличие антигена IGF-1R; или же отсутствие выявления связывания с антигеном IGF-1R указывает на отсутствие антигена IGF-1R. Выявление можно проводить любым известным способом, таким как применение биосенсора, ELISA, сэндвич-анализа и т. п. При этом в некоторых вариантах осуществления способ включает выявление наличия белка в неденатурирующих условиях. Неденатурирующие условия можно использовать так, чтобы выявлять представляющий интерес белок в его нативной или надлежащим образом свернутой форме.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы идентификации тестового антитела, которое связывается с эпитопом на белке IGF-1R, включающие приведение тестового антитела в контакт с эпитопом на белке IGF-1R и определение, связывается ли тестовое антитело с эпитопом. В некоторых вариантах осуществления определение включает определение, связывается ли тестовое антитело с белком и подвержено ли оно конкурентному ингибированию антителом, содержащим последовательность, предложенную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления определение включает мутирование одного или более остатков эпитопа или белка и определение связывания тестового антитела с мутированным эпитопом, при этом мутация снижает связывание тестового антитела по сравнению с немутированным эпитопом, причем считается, что тестовое антитело связывается с этим эпитопом.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы мониторинга интернализации IGF-1R с поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение клетки в контакт с антителом к IGF-1R, предложенным в данном документе, и выявление наличия IGF-1R в клетке или на поверхности клетки. Можно измерять разницу в клеточной поверхностной экспрессии и можно проводить мониторинг и измерение интернализации. Это можно использовать, например, для определения эффекта другой молекулы, такой как тестовый агент, для модуляции интернализации белка IGF-1R. Таким образом, антитела, предложенные в данном документе, можно использовать для идентификации тестовых агентов, которые модулируют (повышают или снижают) интернализацию белка IGF-1R. Тестовые молекулы, которые повышают интернализацию, что проявлялось бы как снижение связывания антитела к IGF-1R с белком IGF-1R на поверхности клетки, можно идентифицировать в соответствии со способами, предложенными в данном документе.

Тестовые молекулы, которые снижают интернализацию, что проявлялось бы как повышение связывания антитела к IGF-1R с белком IGF-1R на поверхности клетки, можно идентифицировать в соответствии со способами, предложенными в данном документе. Поверхностную экспрессию можно измерять с помощью флуоресценции, что можно осуществлять за счет вторичного антитела, которое распознает антитела к IGF-1R, или за счет меченых антител к IGF-1R, предложенных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования IGF-1-стимулируемого фосфорилирования рецепторов на клетке. В некоторых вариантах осуществления способы включают приведение клетки в контакт с антителом, предложенным в данном документе, или содержащей его фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает введение субъекту антитела или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку глаза. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ). В некоторых вариантах осуществления антитело имеет IC₅₀, меньшую или равную около 0,2 нм, 0,15 нм, 0,10 нм, 0,09 нм. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ измеряют в *in vitro* анализе, таком как анализ, предложенный в данном документе, например, проиллюстрированный в примерах. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ измеряют в клетке, которая представляет собой клетку A549 или клетку HOCF.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающие введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения. В некоторых вариантах осуществления сывороточную концентрацию измеряют после введения субъекту одной, двух или трех доз антитела или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или на 100% у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления ингибирование IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов происходит в области глаза или глазницы субъекта. В некоторых вариантах осуществления происходит ингибирование IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов с лечением, таким образом, тиреоидного заболевания глаз у субъекта или улучшением его симптома, как описано в данном документе.

Пронумерованные варианты осуществления

В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе варианты осуществления также включают, но не ограничиваются этим:

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:
 - последовательность VL, приведенную в SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86;
 - последовательность VH, приведенную в SEQ ID NO: SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83;
 - последовательность LCDR, приведенную в SEQ ID NO: 17, 18, 19, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 53, 54, 55, 59, 60, 61 или 81, или
 - последовательность HCDR, приведенную в SEQ ID NO: 20, 21, 22, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 50, 51, 52, 56, 57, 58, 62, 63 или 64; и
 - любые их комбинацию или вариант.
2. Антитело по варианту осуществления 1 или его антигенсвязывающий фрагмент, отличающиеся тем, что антитело связывается с IGF-1R.
3. Антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело.
4. Антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что антитело представляет собой гуманизированное антитело.
5. Антитело по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что антитело представляет собой антитело scFv.
6. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающееся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид VL, приведенный в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86, или любой их вариант.
7. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающееся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат пептид VH, приведенный в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83, или любой их вариант.
8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, отличающиеся тем, что антитело или фрагмент антитела содержат: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, 26, 32, 38, 44, 50 или 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, 27, 33, 39, 45, 51 или 57; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 46, 52 или 58; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, 23, 29, 35, 41, 47 или 53; и последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, 24, 30, 36, 42, 48 или 54; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55 или 81; или варианты любого из вышеуказанного.

содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; или варианты любого из вышеуказанного.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, отличающиеся тем, что антитело или фрагмент антитела содержат: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61; или варианты любого из вышеуказанного.

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, отличающиеся тем, что антитело или фрагмент антитела содержат: (i) переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, при этом последовательность CDR1 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38; CDR2 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39; и последовательность CDR3 тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40; или варианты любого из вышеуказанного; и (ii) переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, при этом последовательность CDR1 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35; последовательность CDR2 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 36; и последовательность CDR3 легкой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81; или варианты любого из вышеуказанного.

18. Антитело по любому из вариантов осуществления 6-17, отличающееся тем, что переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи не связаны линкером.

19. Антитело по любому из вариантов осуществления 6-17, отличающееся тем, что переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи связаны пептидным линкером.

20. Антитело по варианту осуществления 19, отличающееся тем, что пептидный линкер содержит последовательность: $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 73) $(GGGGA)_n$ (SEQ ID NO: 74) или любую их комбинацию, где каждое n независимо равно 1-5.

21. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-20, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность SEQ ID NO: 65-72, 78, 82 или 85, или их вариант.

22. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность V_L , приведенную в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 79 или 86, или их вариант.

23. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность V_H , приведенную в SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 80 или 83, или их вариант.

24. Выделенное антитело по любому из вариантов осуществления 1-21, отличающееся тем, что антитело содержит последовательность SEQ ID NO: 65-72, 78, 82 или 85, или их вариант.

25. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-24, отличающееся тем, что вариант имеет 1-10 замен, делеций или вставок.

26. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-24, отличающееся тем, что вариант имеет 1-10 консервативных замен.

27. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что вариант имеет по меньшей мере 85% гомологии с последовательностью SEQ ID NO: 1-72, 78-83 или 85-86.

28. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что вариант имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологии с последовательностью SEQ ID NO: 1-72, 78-83 или 85-86.

29. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что вариант имеет по меньшей мере 85% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1-72, 78-83 или 85-86.

30. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что вариант имеет по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1-72, 78-83 или 85-86.

31. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что антитело представляет собой антитело scFv.

32. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что антитело представляет собой моноклональное антитело.

33. Антитело по любому из вариантов осуществления 1-26, отличающееся тем, что антитело представляет собой гуманизированное антитело.

34. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающееся

тем, что антитело содержит Fc-область.

35. Антитело по варианту осуществления 34, отличающееся тем, что Fc-область соответствует приведенной в SEQ ID NO: 75-77 или 84.

36. Антитело по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутацию, которая увеличивает время полужизни антитела, если она связана с Fc-областью.

37. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутацию S228P, L235E, M252Y, S254T, T256E, M428L, N434S, L234F, P331S или любую их комбинацию.

38. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутации M252Y, S254T и T256E.

39. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутацию S228P и L235E.

40. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутации L234F, L235E и P331S.

41. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутации M252Y, S254T, T256E, S228P и L235E.

42. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутации S228P, L235E, M428L и N434S.

43. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутации M428L и N434S.

44. Антитело по варианту осуществления 36, отличающееся тем, что Fc-область содержит мутации L234F, L235E, P331S, M252Y, S254T и T256E.

45. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предыдущих вариантов осуществления.

46. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по варианту осуществления 45.

47. Клетка, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по варианту осуществления 46 или вектор по варианту осуществления 46.

48. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 1-44 или кодирующую его молекулу нуклеиновой кислоты.

49. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 48, отличающаяся тем, что композиция представляет собой инъекционную фармацевтическую композицию.

50. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

51. Способ уменьшения проптоза глаза у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

52. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий

введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

53. Способ снижения оценки клинической активности (CAS) эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

54. Способ а) уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и б) снижения оценки клинической активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 50-54, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 2 мм.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 50-54, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 3 мм.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 50-54, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 4 мм.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 50-54, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается по меньшей мере на 2 балла.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 50-54, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до одного (1).

60. Способ по любому из вариантов осуществления 50-54, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до нуля (0).

61. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции, причем лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).

62. Способ улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

63. Способ по варианту осуществления 62, отличающийся тем, что качество жизни определяют с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL) или любой из ее подшкал - зрительной функции или внешнего вида.

64. Способ по варианту осуществления 63, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению, большему или равному 8 баллам по GO-QoL.

65. Способ по варианту осуществления 63, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале зрительной функции GO-QoL.

66. Способ по варианту осуществления 63, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале внешнего вида GO-QoL.

67. Способ лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

68. Способ по варианту осуществления 67, отличающийся тем, что диплопия представляет собой постоянную диплопию.

69. Способ по варианту осуществления 67, отличающийся тем, что диплопия представляет собой непостоянную диплопию.

70. Способ по варианту осуществления 67, отличающийся тем, что диплопия представляет собой промежуточную диплопию.

71. Способ по варианту осуществления 67, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 20 недель после прекращения введения антитела.

72. Способ по варианту осуществления 67, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 50 недель после прекращения введения антитела.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 50-72, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 50-72, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 50-72, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

76. Способ по любому из вариантов осуществления 50-72, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в следующих количествах: около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

77. Способ по варианту осуществления 76, отличающийся тем, что указанные последующие дозы вводят раз в три недели в течение по меньшей мере 21 недели.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 50-77, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой человеческое антитело, моноклональное антитело, человеческое моноклональное антитело, очищенное антитело, диатело, одноцепочечное антитело, мультиспецифические антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

79. Способ по любому из вариантов осуществления 50-78, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фармацевтической композиции, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

80. Способ по варианту осуществления 79, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически

активных соединений для лечения ЭОП.

81. Способ по варианту осуществления 79 или 80, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит кортикостероиды; ритуксимаб или другие антитела к CD20; тоцилизумаб или другие антитела к IL-6; или селен, инфликсимаб или другие антитела к TNF-альфа или ингибитор рецептора тиреотропного гормона (TSHR).

82. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят напрямую в глаз, переднюю камеру глаза, стекловидную камеру глаза, супрахориоидальное пространство или ретро-орбитальную пазуху.

83. Способ по варианту осуществления 82, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством инъекции.

84. Способ по варианту осуществления 83, отличающийся тем, что инъекция представляет собой интравитреальную инъекцию, интраорбитальную инъекцию, ретро-орбитальную инъекцию, супрахориоидальную инъекцию или интракамеральную инъекцию.

85. Способ повышения интернализации IGF-1R на клетке, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композицией.

86. Способ по варианту осуществления 85, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

87. Способ по варианту осуществления 86, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

88. Способ ингибирования IGF-1-стимулируемого фосфорилирования рецепторов на клетке, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композицией.

89. Способ по варианту осуществления 88, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

90. Способ по варианту осуществления 89, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

91. Способ по любому из вариантов осуществления 88-90, отличающийся тем, что антитело имеет IC50, меньшую или равную около 0,2 нМ, 0,15 нМ, 0,10 нМ, 0,09 нМ.

92. Способ по варианту осуществления 91, отличающийся тем, что IC50 измеряют в *in vitro* анализе, таком как анализ, предложенный в данном документе.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 88-92, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку A549 или клетку HOCF.

94. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или иного

антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

95. Способ по варианту осуществления 94, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

96. Способ по вариантам осуществления 94 или 96, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят в дозе около 20 мг/кг.

97. Способ по любому из вариантов осуществления 94-96, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере или приблизительно раз в неделю, раз в две недели, раз в 3 недели или раз в 4 недели.

98. Способ ингибирования IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов в клетке по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или на 100%, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 1-44 или иным антителом, предложенным в данном документе, или содержащей его фармацевтической композицией.

99. Способ по варианту осуществления 98, отличающийся тем, что ингибирование IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов измеряют в сравнении с индуцированным аутофосфорилированием рецепторов в отсутствие антитела или фармацевтической композиции.

100. Способ по вариантам осуществления 98 или 99, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела или содержащей его фармацевтической композиции.

101. Способ по варианту осуществления 100, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

102. Способ ингибирования IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или на 100% у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или иного антитела, предложенного в данном документе, или содержащей его фармацевтической композиции.

103. Способ по варианту осуществления 102, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

104. Способ по любому из вариантов осуществления 102 или 103, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

105. Способ по любому из вариантов осуществления 98-104, отличающийся тем, что антитело содержит CDR из VRDN-1100.

106. Способ по любому из вариантов осуществления 98-104, отличающийся тем, что антитело содержит CDR антитела VRDN-1100 или CDR из VRDN-2700.

107. Выделенное антитело, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 3, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83.

108. Выделенное антитело, содержащее вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

109. Выделенное антитело по варианту осуществления 108, отличающееся тем, что антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 92.

110. Выделенное антитело по варианту осуществления 108, отличающееся тем, что антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 94.

111. Выделенное антитело по варианту осуществления 108, отличающееся тем, что антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 95.

112. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 107-111.

113. Фармацевтическая композиция, подходящая для внутривенного введения, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 107-111.

114. Фармацевтическая композиция, подходящая для подкожного введения, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 107-111.

115. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей антитело по любому из вариантов осуществления 107-111.

116. Способ по варианту осуществления 115, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

117. Способ по варианту осуществления 115, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят подкожно.

118. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

119. Способ уменьшения проптоза глаза у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

120. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

121. Способ снижения оценки клинической активности (CAS) эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

122. Способ а) уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и б) снижения

оценки клинической активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

123. Способ по любому из вариантов осуществления 118-122, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 2 мм.

124. Способ по любому из вариантов осуществления 118-122, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 3 мм.

125. Способ по любому из вариантов осуществления 118-122, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 4 мм.

126. Способ по любому из вариантов осуществления 118-122, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается по меньшей мере на 2 балла.

127. Способ по любому из вариантов осуществления 118-122, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до одного (1).

128. Способ по любому из вариантов осуществления 118-122, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до нуля (0).

129. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции, причем лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).

130. Способ улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

131. Способ по варианту осуществления 130, отличающийся тем, что качество жизни определяют с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL) или любой из ее подшкал - зрительной функции или внешнего вида.

132. Способ по варианту осуществления 130, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению, большему или равному 8 баллам по GO-QoL.

133. Способ по варианту осуществления 130, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале зрительной функции GO-QoL.

134. Способ по варианту осуществления 130, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале внешнего вида GO-QoL.

135. Способ лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

136. Способ по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что диплопия представляет собой постоянную диплопию.

137. Способ по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что диплопия представляет собой непостоянную диплопию.

138. Способ по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что диплопия представляет собой промежуточную диплопию.

139. Способ по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 20 недель после прекращения введения антитела.

140. Способ по варианту осуществления 135, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 50 недель после прекращения введения антитела.

141. Способ по любому из вариантов осуществления 115-140, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

142. Способ по любому из вариантов осуществления 115-140, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

143. Способ по любому из вариантов осуществления 115-140, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

144. Способ по любому из вариантов осуществления 115-140, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в следующих количествах: около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

145. Способ по варианту осуществления 144, отличающийся тем, что указанные последующие дозы вводят раз в три недели в течение по меньшей мере 21 недели.

146. Способ по любому из вариантов осуществления 115-140, отличающийся тем, что антитело вводят в фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

147. Способ по варианту осуществления 146, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более фармацевтически активных соединений для лечения ЭОП.

148. Способ по варианту осуществления 146 или 147, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция дополнительно содержит кортикостероиды; ритуксимаб или другие антитела к CD20; тоцилизумаб или другие антитела к IL-6; или селен, инфликсимаб или другие антитела к TNF-альфа или ингибитор рецептора тиреотропного гормона (TSHR).

149. Способ повышения интернализации IGF-1R на клетке, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композицией.

150. Способ по варианту осуществления 149, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела или содержащей его фармацевтической

композиции.

151. Способ по варианту осуществления 150, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

152. Способ ингибирования IGF-1-стимулируемого фосфорилирования рецепторов на клетке, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композицией.

153. Способ по варианту осуществления 152, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-44 или содержащей его фармацевтической композиции.

154. Способ по варианту осуществления 153, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

155. Способ по вариантам осуществления 153 или 154, отличающийся тем, что антитело имеет IC₅₀, меньшую или равную около 0,2 нМ, 0,15 нМ, 0,10 нМ, 0,09 нМ.

156. Способ по варианту осуществления 155, отличающийся тем, что IC₅₀ измеряют в *in vitro* анализе, таком как анализ, предложенный в данном документе.

157. Способ по любому из вариантов осуществления 152-157, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку A549 или клетку НОСФ.

158. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

159. Способ по варианту осуществления 158, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

160. Способ по вариантам осуществления 158 или 159, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят в дозе от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг (мг антитела/кг массы субъекта), от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг антитела или от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг в первой дозе или последующей дозе.

161. Способ по любому из вариантов осуществления 158-160, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в следующих количествах: около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

162. Способ по любому из вариантов осуществления 158-161, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере или приблизительно раз в неделю, раз в две недели, раз в 3 недели или раз в 4 недели.

163. Способ ингибирования IGF-1-индуцированного аутофосфорилирования рецепторов по меньшей мере на 95%, 96%, 97%, 98% или 99% или на 100% у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 107-111 или содержащей его фармацевтической композиции.

164. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело для лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, отличающаяся тем, что антитело содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

165. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 164, отличающаяся тем, что антитело содержит Fc-область с заменами M428L и N434S.

166. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 164, отличающаяся тем, что антитело содержит Fc-область с заменами M428L, N434S, M252Y, S254T и T256E.

167. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 164, отличающаяся тем, что антитело содержит Fc-область с заменами M252Y, S254T и T256E.

168. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 164, отличающаяся тем, что антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 92.

169. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 164, отличающаяся тем, что антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 94.

170. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 164, отличающаяся тем, что антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 95.

171. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей антитело по любому из вариантов осуществления 164-170.

172. Способ по варианту осуществления 171, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

173. Способ по варианту осуществления 171, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят подкожно.

174. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

175. Способ уменьшения проптоза глаза у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

176. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 2-4.

177. Способ снижения оценки клинической активности (CAS) эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

178. Способ а) уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и б) снижения оценки клинической активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

179. Способ по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 2 мм.

180. Способ по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 3 мм.

181. Способ по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 4 мм.

182. Способ по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается по меньшей мере на 2 балла.

183. Способ по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до одного (1).

184. Способ по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до нуля (0).

185. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170, причем лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).

186. Способ улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

187. Способ по варианту осуществления 186, отличающийся тем, что качество жизни определяют с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL) или любой из ее подшкал - зрительной функции или внешнего вида.

188. Способ по варианту осуществления 186, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению, большему или равному 8 баллам по GO-QoL.

189. Способ по варианту осуществления 186, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале зрительной функции GO-QoL.

190. Способ по варианту осуществления 186, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале внешнего вида GO-QoL.

191. Способ лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной

офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

192. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что диплопия представляет собой постоянную диплопию.

193. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что диплопия представляет собой непостоянную диплопию.

194. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что диплопия представляет собой промежуточную диплопию.

195. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 20 недель после прекращения введения антитела.

196. Способ по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 50 недель после прекращения введения антитела.

197. Способ по любому из вариантов осуществления 171-196, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 30 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг или около 30 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

198. Способ по любому из вариантов осуществления 171-196, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в дозировке от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

199. Способ по любому из вариантов осуществления 171-196, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 2 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

200. Способ по любому из вариантов осуществления 171-196, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в следующих количествах: около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

201. Способ по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что указанные последующие дозы вводят раз в три недели, раз в четыре недели, раз в пять недель, раз в шесть недель, раз в семь недель или раз в восемь недель в течение по меньшей мере 21-52 недель или более.

202. Способ повышения интернализации IGF-1R на клетке, включающий приведение клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 164-170.

203. Способ по варианту осуществления 202, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

204. Способ по варианту осуществления 203, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

205. Способ ингибирования IGF-1-стимулируемого фосфорилирования рецепторов на клетке, включающий приведение клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 164-170.

206. Способ по варианту осуществления 205, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170.

207. Способ по варианту осуществления 206, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

208. Способ по любому из вариантов осуществления 205-207, отличающийся тем, что антитело имеет IC₅₀, меньшую или равную около 0,2 нм, 0,15 нм, 0,10 нм, 0,09 нм.

209. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 164-170, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 10 мкг/мл, или 20 мкг/мл, или 50 мкг/мл, 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

210. Способ по варианту осуществления 209, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят внутривенно или подкожно.

211. Выделенное антитело, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83.

212. Выделенное антитело, содержащее переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 98, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 99, и Fc-область, содержащую мутации M252Y, S254T и T256E.

213. Выделенное антитело, содержащее переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 98, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO: 99, и Fc-область, содержащую мутации M428L и N434S.

214. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 211-213.

215. Фармацевтическая композиция, подходящая для внутривенного введения, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 211-213.

216. Фармацевтическая композиция, подходящая для подкожного введения, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 211-213.

217. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей антитело по любому из вариантов осуществления 211-213.

218. Способ по варианту осуществления 217, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

219. Способ по варианту осуществления 217, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят подкожно.

220. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

221. Способ уменьшения проптоза глаза у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

222. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

223. Способ снижения оценки клинической активности (CAS) эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

224. Способ а) уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и б) снижения оценки клинической активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

225. Способ по любому из вариантов осуществления 220-224, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 2 мм.

226. Способ по любому из вариантов осуществления 220-224, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 3 мм.

227. Способ по любому из вариантов осуществления 220-224, отличающийся тем, что проптоз уменьшается по меньшей мере на 4 мм.

228. Способ по любому из вариантов осуществления 220-224, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается по меньшей мере на 2 балла.

229. Способ по любому из вариантов осуществления 220-224, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до одного (1).

230. Способ по любому из вариантов осуществления 220-224, отличающийся тем, что оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до нуля (0).

231. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 1-3 или содержащей его фармацевтической композиции, причем лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).

232. Способ улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией

(ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

233. Способ по варианту осуществления 232, отличающийся тем, что качество жизни определяют с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL) или любой из ее подшкал - зрительной функции или внешнего вида.

234. Способ по варианту осуществления 232, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению, большему или равному 8 баллам по GO-QoL.

235. Способ по варианту осуществления 232, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале зрительной функции GO-QoL.

236. Способ по варианту осуществления 232, отличающийся тем, что лечение приводит к улучшению по подшкале внешнего вида GO-QoL.

237. Способ лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

238. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что диплопия представляет собой постоянную диплопию.

239. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что диплопия представляет собой непостоянную диплопию.

240. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что диплопия представляет собой промежуточную диплопию.

241. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 20 недель после прекращения введения антитела.

242. Способ по варианту осуществления 237, отличающийся тем, что улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 50 недель после прекращения введения антитела.

243. Способ по любому из вариантов осуществления 217-242, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 30 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг или около 30 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

244. Способ по любому из вариантов осуществления 217-242, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

245. Способ по любому из вариантов осуществления 217-242, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 2 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

246. Способ по любому из вариантов осуществления 217-242, отличающийся тем,

что указанное антитело вводят в следующих количествах: около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

247. Способ по варианту осуществления 246, отличающийся тем, что указанные последующие дозы вводят раз в три недели, раз в четыре недели, раз в пять недель, раз в шесть недель, раз в семь недель или раз в восемь недель в течение по меньшей мере 21-52 недель или более.

248. Способ повышения интернализации IGF-1R на клетке, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композицией.

249. Способ по варианту осуществления 248, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела или содержащей его фармацевтической композиции.

250. Способ по варианту осуществления 249, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

251. Способ ингибирования IGF-1-стимулируемого фосфорилирования рецепторов на клетке, включающий приведение клетки в контакт с антителом по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композицией.

252. Способ по варианту осуществления 251, отличающийся тем, что приведение в контакт включает введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции.

253. Способ по варианту осуществления 252, отличающийся тем, что субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

254. Способ по любому из вариантов осуществления 251-253, отличающийся тем, что антитело имеет IC₅₀, меньшую или равную около 0,2 нМ, 0,15 нМ, 0,10 нМ, 0,09 нМ.

255. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту антитела по любому из вариантов осуществления 211-213 или содержащей его фармацевтической композиции, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 10 мкг/мл, или 20 мкг/мл, или 50 мкг/мл, 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

256. Способ по варианту осуществления 255, отличающийся тем, что антитело или фармацевтическую композицию вводят внутривенно или подкожно.

Теперь предмет изобретения будет описан со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры приведены лишь в целях иллюстрации, при этом формулу изобретения никоим образом не следует трактовать как ограничиваемую этими примерами, а наоборот, трактовать как охватывающую любые и все вариации, которые становятся очевидными в свете принципов, предложенных в данном документе. Специалистам в данной области техники понятно, что можно менять или модифицировать различные некритические параметры с получением по существу аналогичных результатов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Антитела к IGF-1R блокируют стимуляцию IGF-1.

Блокирование стимуляции IGF-1 измеряют по секреции гиалуронана в присутствии антител к IGF-1R VRDN-2700, VRDN-03100, VRDN-02100, VRDN-02200, VRDN-02300, VRDN-02400, VRDN-02500, VRDN-01100, VRDN-02600 и VRDN-02301, которые все описаны в данном документе. Иммуноглобулины очищают из сыворотки пациентов с офтальмопатией Грейвса (ОГ) и исследуют в отношении их способности активировать TSHR и/или IGF-1R напрямую, а также TSHR/IGF-1R вместе в первичных культурах фибробластов ОГ. Клетки обрабатывают M22 или ОГ-Ig с или без ингибирующих антител к IGF-1R, таких, как предложенные в данном документе, включая, но не ограничиваясь этим, VRDN-2700, VRDN-03100, VRDN-02100, VRDN-02200, VRDN-02300, VRDN-02400, VRDN-02500, VRDN-01100, VRDN-02600 и VRDN-02301, которые все описаны в данном документе. Секрецию гиалуронана (гиалуроновой кислоты; ГК) измеряют как основной биологический ответ для стимуляции фибробластов ОГ. Аутофосфорилирование IGF-1R используют как показатель прямой активации IGF-1R. Активацию TSHR определяют по выработке циклического АМФ (цАМФ). Обнаружено, что описанные в данном документе антитела к IGF-1R эффективно блокируют секрецию ГК и, следовательно, блокируют стимуляцию IGF.

Пример 2: Лечение пациентов с эндокринным заболеванием глаз и клиническая оценка антител к IGF-1R при эндокринном заболевании глаз.

Субъектам делали инфузии ингибирующих антител к IGF-1R, таких, как предложенные в данном документе, включая, но не ограничиваясь этим, VRDN-2700, VRDN-03100, VRDN-02100, VRDN-02200, VRDN-02300, VRDN-02400, VRDN-02500, VRDN-01100, VRDN-02600 и VRDN-02301, которые все описаны в данном документе. Число инфузий индивидуализировано для каждого субъекта и основано на клинической оценке исследователя. Визит дня 1 происходит в течение 14 дней после финального визита предыдущего исследования. Окна визитов составляют ± 1 день для недель 1 и 4, ± 3 дня для недель 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24. Период последующего наблюдения предусмотрен только для субъектов, которые имеют проптоз и в предыдущем исследовании не демонстрировали ответ; субъекты с рецидивом в предыдущем исследовании не участвуют в периоде последующего наблюдения. Окна визитов во время периода последующего наблюдения составляют ± 7 дней.

Период лечения составляет 24 недели (6 месяцев), на протяжении которых делают 8 инфузий тепротумумаба.

Для субъектов, которые имеют проптоз и не демонстрируют ответ, запланировано участие в 6-месячном периоде последующего наблюдения в этом продленном исследовании; субъекты с рецидивом во время подготовительного исследования и не участвующие в этом продленном исследовании не будут участвовать в периоде последующего наблюдения.

Оценки эффективности проводят для обоих глаз в каждый оценочный момент времени. «Исследуемый глаз» (т. е. наиболее тяжело пораженный глаз) остается тем же, что был определен во время исходного визита (день 1) предыдущего исследования. Оба глаза оценивают в отношении эффективности, но исследуемый глаз используют для оценки первичного показателя результата.

Эффективность оценивают по проптозу (измеряемому как оценка экзофтальма Клинических показателей тяжести с использованием инструмента Гертеля для сопоставимости измерений), CAS (шкале из 7 пунктов), диплопии (измеряемой как часть Клинических показателей тяжести) и Клиническим показателям тяжести (включая оценку ограничения способности к передвижению).

Качество жизни оценивают, используя опросник GO-QoL.

Безопасность оценивают посредством мониторинга НЯ и применения сопутствующих лекарственных препаратов, исследования иммуногенности, физикальных и офтальмологических осмотров, показателей жизнедеятельности, лабораторных анализов клинической безопасности (общий анализ крови, химия (включая тиреоидную панель и HbA1C) и анализ мочи), теста на беременность (при необходимости) и электрокардиограмм (ЭКГ). Мониторинг исследования также проводится Независимым комитетом по мониторингу данных (DSMB).

Оценки проптоза проводят, используя экзофтальмометр Гертеля для сопоставимости измерений, при этом (за исключением случаев, когда этого нельзя избежать) в течение всего исследования при каждой оценке один и тот же наблюдатель использует один и тот же инструмент Гертеля. Кроме того, в каждом случае используют одно и то же интеркантальное расстояние (ИКР).

Проптоз измеряют для каждого глаза в день 1 и недели 6, 12, 18 и 24 (или на момент досрочного прекращения участия (ДПУ)) во время периода лечения и месяцы 7, 9 и 12 (или ДПУ) во время периода последующего наблюдения. Результаты измерений записывают в eCRF Клинических показателей тяжести в графе экзофтальма.

Было обнаружено, что антитела являются эффективными при лечении тиреоидного заболевания глаз и также улучшают качество жизни, как описано в данном документе.

Пример 3: Антитело с повышенной ФК

Яванским макакам вводили антитело, содержащее CDR VRDN-2700 с мутацией YTE в Fc-домене в количестве 10 мг/кг внутривенным или подкожным путем, а образцы собирали в моменты времени 0,5 ч, 2 ч, 8 ч и дни 1, 3, 7, 10, 14, 21 и 28 для анализа ФК методом ELISA. Тепротумумаб также вводили в дозе 10 мг/кг в/в в качестве препарата сравнения. Результаты, проиллюстрированные на Фиг. 1, демонстрируют, что антитело имело значительно повышенную ФК по сравнению с тепротумумабом.

Этот результат демонстрирует, что антитело, содержащее CDR VRDN-2700, вероятно можно вводить в более низкой дозе по сравнению с тепротумумабом, даже при подкожном введении. Эти результаты нельзя было предсказать.

Пример 4:

VRDN-1100 представляет собой антагонистическое антитело к рецептору инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1R), находящееся в разработке для лечения тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ). ТЗГ обусловлено агонистическими аутоантителами к рецептору тиреотропного гормона (TSHR) и перекрестной взаимосвязью между TSHR и IGF-1R. ТЗГ характеризуется рекрутированием фиброцитов, которые экспрессируют IGF-1R и TSHR в глазничных тканях, где они опосредуют отложение гиалуронана и увеличение объема глазничных мышц и жира¹. Было обнаружено, что антагонизм IGF-1R обращает это увеличение объема глазничных тканей и сильно облегчает симптомы пациентов с ЭЗГ2.

VRDN-1100 представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, нацеленное на IGF-1R. Анализировали связывание IGF-1R и антагонистические характеристики VRDN-1100.

Методы

Поверхностный плазмонный резонанс (ППР): Проводили захват антител иммобилизованным анти-Fc, а внеклеточный домен (BKД)рекомбинантного IGF-1R проводили как аналит. Константы скорости ассоциации и диссоциации (k_a и k_d , соответственно) и равновесную константу диссоциации KD получали посредством глобальной аппроксимации данных односайтовой моделью.

Сортировка эпитопов: VRDN-1100 иммобилизовали на поверхности чипа посредством аминного сопряжения и использовали для захвата IGF-1R-ECD, после чего через чип проводили тепротумумаб.

Клеточное связывание: Клетки аденокарциномы легкого человека A549 или первичные окулярные хориоидальные фибробласты человека (НОСФ) инкубировали с разными концентрациями VRDN-1100 или тепротумумаба. В качестве отрицательного контроля использовали одну дозу в 50 нМ изотипического контрольного IgG1. Несвязанное антитело удаляли путем промывки и инкубировали клетки с меченым Alexa Fluor 488 козым античеловеческим антителом и непроницаемым для клеток красителем для гейтинга живых клеток. Медианную интенсивность флуоресценции (МИФ) жизнеспособных клеток измеряли методом проточной цитометрии и анализировали данные, используя программное обеспечение FlowJo. Кривые для разных доз аппроксимировали, используя модель нелинейной регрессии; зависимость величины $\log(\text{агонист})$ от ответа - разный наклон (четыре параметра).

Интернализация: Клетки инкубировали с различными концентрациями представляющих интерес антител при 40°C и 37°C в течение 60 мин. Затем клетки промывали 3X и инкубировали с ФИТЦ-меченым козым вторичным антителом к Fc человека в течение 30 минут при 40°C. МИФ жизнеспособных клеток измеряли методом проточной цитометрии и анализировали данные, используя программное обеспечение FlowJo.

Экспрессия клеточных поверхностных маркеров: Клетки НОСФ инкубировали с напрямую мечеными антителами или изотипическим контрольным IgG при 10 мкг/мл.

Медианную интенсивность флуоресценции (МИФ) измеряли методом проточной цитометрии и анализировали данные, используя программное обеспечение FlowJo.

Антагонизм: Бессывороточные клетки A549 или НОСФ предварительно инкубировали с различными концентрациями исследуемого антитела в течение одного часа при 37 °С, затем стимулировали добавлением 100 нг/мл (A549) или 200 нг/мл (НОСФ) IGF-1 в течение 7 минут при 37 °С. Фосфорилированный IGF-1R (pIGF1R) биологических дубликатов измеряли, используя ELISA pIGF-1R от R&D Systems в соответствии с протоколом производителя, и нормализовали концентрации pIGF-1R относительно наименьшей концентрации исследуемого антитела. Кривые для разных доз аппроксимировали, используя модель нелинейной регрессии; зависимость величины $\log(\text{ингибитор})$ от ответа - разный наклон (четыре параметра).

Результаты

VRDN-1100 связывает IGF-1R с субнаномолярной аффинностью. Панель А на Фиг. 2 иллюстрирует, что повышение концентраций IGF-1R-ВКД, связанного с захваченным анти-FC VRDN-1100 или тепротумумабом приводит к постепенному увеличению сигнала ППР, что делает возможной глобальную аппроксимацию моделью связывания. После вымывания IGF-1R VRDN-1100 демонстрирует более продолжительное взаимодействие связывания. Панель В на Фиг. 2 иллюстрирует сильное связывание IGF-1R-ВКД с иммобилизованным VRDN-1100. Тепротумумаб не демонстрировал связывание с комплексом IGF-1R:VRDN-1100, что позволяет предположить, что тепротумумаб и VRDN-1100 имеют перекрывающиеся эпитопы. Эти данные также проиллюстрированы в таблице, как показано на Фиг. 2.

VRDN-1100 связывается с высокой аффинностью с IGF-1R на клетках A549. Как проиллюстрировано на Фиг. 3, связывание VRDN-1100 с клетками A549 оценивали методом проточной цитометрии и обнаружили аналогичное с тепротумумабом распределение связывания при трех разных концентрациях. Как также проиллюстрировано на Фиг. 3, кривая доза - ответ для связывания демонстрирует $EC_{50}=0,1$ нМ для VRDN-1100. Как проиллюстрировано на Фиг. 3, VRDN-1100, VRDN-2700 с мутацией M252Y, S254T и T256E в Fc-доме и тепротумумаб демонстрируют сравнимое связывание при температурах, которые блокируют интернализацию рецептора IGF-1R. Панель D иллюстрирует, что VRDN-1100, VRDN-2700 с мутацией M252Y, S254T и T256E в Fc-доме и тепротумумаб обуславливают сравнимые уровни интернализации (~ 50%), измеряемые по снижению уровней мембранного рецептора IGF-1R при 37°C по сравнению с 4°C. На гистограммах Фиг. 3 крайние левые столбики относятся к изотипическому контролю, вторая слева группа столбиков относится к тепротумумабу, вторая справа группа столбиков относится к VRDN-1100 и крайняя правая группа столбиков относится к VRDN-2700.

НОСФ в качестве *in vitro* модели патологии ТЗГ.

CD34+,Thy-1+ глазничные фибробласты участвуют в отложении внеклеточного матрикса и патогенном фиброзе при ЭЗГ5. Как проиллюстрировано на Фиг. 4, было

показано, что НОFC экспрессируют (панель А) IGF-1R и (панель В) TSHR, а также (панель С) CD34 и Thy-1, что демонстрирует возможность их использования в качестве *in vitro* модельной системы для функции IGF-1R при ТЗГ.

VRDN-1100 связывается с высокой аффинностью с IGF-1R на клетках НОFC.

На Фиг. 5 проиллюстрировано связывание VRDN-1100 с клетками НОFC, которое оценивали методом проточной цитометрии и обнаружили в большой степени аналогичное с тепротумумабом связывание при трех разных концентрациях. Панель в нижнем правом углу Фиг. 5 иллюстрирует кривую доза - ответ для связывания, которая демонстрирует VRDN-1100 с $EC_{50}=0,4$ нМ.

VRDN-1100 является субнанолярным антагонистом IGF-1R. VRDN-1100 эффективно ингибирует IGF-1-стимулируемое фосфорилирование рецепторов на клетках A549 ($IC_{50}=0,09$ нМ) и клетках НОFC ($IC_{50}=0,09$ нМ), что проиллюстрировано на панелях А и В на Фиг. 6.

Эти результаты демонстрируют, что эпитопы VRDN-1100 и тепротумумаба на IGF-1R перекрываются, что VRDN-1100 связывается с IGF-1R на клетках с субнанолярной EC_{50} , VRDN-1100 способствует интернализации IGF-1R и что VRDN-1100 ингибирует фосфорилирование IGF-1R с субнанолярной IC_{50} . Соответственно, VRDN-1100 связывает, антагонизирует и интернализует IGF-1R при субнанолярных концентрациях, что позволяет предположить, что VRDN-1100 можно использовать для потенциального сильного ингибирования патофизиологии, обуславливающей ТЗГ.

Пример 4. VRDN-2700, который имеет мутацию M252Y, S254T и T256E в Fc-домене, представляет собой новое антитело к IGF-1R, содержащее продлевающие время полужизни модификации в Fc-области, описанные в данном документе, которое можно использовать для лечения тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ). Фармакокинетические (ФК) параметры VRDN-2700 с такими Fc-мутациями измеряли у яванских макаков в сравнении с имеющимся на рынке антителом к IGF-1R тепротумумабом, и создавали ФК модель для проекции на потенциальных схемы введения человеку.

ТЗГ представляет собой аутоиммунное состояние, обычно ассоциируемое с болезнью Грейвса и гипертиреозом, но которое также может встречаться у пациентов, которые являются эутиреоидными или гипотиреоидными. Орбитопатия при ТЗГ обусловлена агонистическими аутоантителами к рецептору тиреотропного гормона (TSHR) и перекрестной взаимосвязью между TSHR и IGF-1R. Патологическое ремоделирование глазничных и окологлазничных тканей приводит к разным проявлениям, которых могут включать синдром сухого глаза, повышенное слезоотделение, местное раздражение, ретракцию века и, в конечном итоге, проптоз, диплопию и компрессию зрительного нерва с последующей потерей зрения.

Первопричиной патологией ТЗГ является активация воспалительного каскада в глазнице, главным образом вследствие рекрутирования фиброцитов и иммунных клеток. Сверхэкспрессия IGF-1R была продемонстрирована в глазничных тканях пациентов с ТЗГ, при этом было предположено, что ингибирующие антитела к IGF-1R могут нарушать

взаимосвязь IGF-1R и TSHR и подавлять воспалительный каскад. Действительно, было продемонстрировано, что антагонизм IGF-1R сильно облегчает большинство воспалительной симптоматики, которая негативно воздействует на пациентов с ТЗГ.

VRDN-2700 представляет собой моноклональное антитело, которое ингибирует IGF-1-опосредованную сигнализацию через IGF-1R с субнаномолярной эффективностью и содержит клинически валидированные Fc-модификации (M252Y, S254T и T256E) для продления времени полужизни. Было обнаружено, что это антитело имеет более благоприятный ФК профиль с потенциалом менее обременительного стандарта лечения для пациентов, чем традиционные терапевтические антитела IgG.

VRDN-2700 с Fc-мутациями вводили яванским макакам посредством 30-минутных внутривенных (в/в) инфузий при 2, 10 и 50 мг/кг и посредством подкожной (п/к) инъекции при 2 и 10 мг/кг. Тепротумумаб при 10 мг/кг вводили аналогично, посредством 30-минутной в/в инфузии. Уровни VRDN-2700 и тепротумумаба в сыворотке измеряли, используя специфический к IgG человека анализ ELISA. Данные анализировали, используя некомпартментную модель WinNonlin. Создавали полумеханистическую модель, учитывающую опосредованное мишенью распределение лекарственного препарата, используя доступные данные по людям и яванскими макакам. Данные проиллюстрированы ниже.

Таблица и графики на Фиг. 7 иллюстрируют наиболее благоприятный ФК профиль.

В таблице приведены ФК параметры +/- CO. Признаки опосредованного мишенью распределения лекарственного препарата (ОМРЛП) наблюдали при дозе 2 мг/кг, но не при 10 и 50 мг/кг, что согласуется с данными по тепротумумабу и другим антителам к IGF-1R, для которых сообщалось о насыщении ОМРЛП при более высоких дозах.

Модификации для продления времени полужизни в VRDN-2700 продлевают экспозицию

При одинаковых дозах вводимое п/к VRDN-2700 с мутациями YTE характеризуется большей экспозицией, чем внутривенно инфузируемый тепротумумаб, и достигает ~2х времени полужизни тепротумумаба у ОЧП с оценочной биодоступностью в 62% (F) для VRDN-2700 при п/к введении с использованием предварительного состава со стадии исследования. Оценочные параметры +/- CO показаны на Фиг. 8.

Модельные симуляции дают прогноз, что введение VRDN-2700 при 10 мг/кг раз в 3 недели или при 20 мг/кг раз в 6 недель приведет к $C_{min} > 100$ мкг/мл, аналогично одобренной схеме с тепротумумабом (первая доза 10 мг/кг с последующими семью дозами 20 мг/кг раз в 3 недели). Схема 10 мг/кг раз в 3 недели будет с меньшими значениями C_{max} . Большой интервал введения повысит удобство для пациента и снизит стоимость лечения, тогда как более низкие доза и значения C_{max} потенциально могут уменьшить токсичность. Кроме того, эта модель дает прогноз, что еженедельное подкожное введение VRDN-2700 в фиксированной дозе 300 мг может обеспечить C_{min} в равновесном состоянии ~ 130 мкг/мл, что делает возможным самостоятельное введение на дому. В случае, если более низкие значения C_{min} являются эффективными, подкожное

введение VRDN-2700 в фиксированной дозе 300 мг через неделю по прогнозу обеспечит уровни C_{min} в равновесном состоянии ~ 50 мкг/мл. В целом, согласно прогнозу, большее время полужизни VRDN-2700 обеспечит более широкий диапазон вариантов для пациентов для более удобного интервала введения и пути введения.

Пример 5: Свойства VRDN2700 Во время оценки антител экспрессию VRDN-2700 сравнивали с другими антителами, имеющими мутации в Fc-домене, такие как мутации L/S, описанные в данном документе. Неожиданно выход для антитела с мутацией YTE в Fc-домене (VRDN2700) был приблизительно на 80% выше, чем выход для аналогичного антитела за исключением того, что оно имеет мутацию L/S. Это было удивительно и неожиданно, поскольку другие исследуемые антитела, нацеленные на IGF-1R, с мутациями YTE или LS имели аналогичную экспрессию вне зависимости от Fc-мутаций. Версия YTE имела меньше низкомолекулярных компонентов по сравнению с версией LS. Это указывает на то, что антитело YTE имеет меньше примесей и является более гомогенной композицией, что обеспечивает преимущества относительно антитела с мутацией LS. Это также нельзя было предсказать, поскольку другое оцениваемое антитело, демонстрировало противоположный эффект на такие компоненты. Кроме того, во время очистки было обнаружено, что LS-мутант образовывал больше агрегатов при очистке на катионообменной колонке по сравнению с VRDN-2700. Агрегация LS-мутанта привела бы к значительным проблемам при производстве, которые не наблюдали для VRDN-2700. Следовательно, эту разницу в Fc-мутантах для этого антитела невозможно было предсказать или спрогнозировать, и она приводит к значительным и неожиданным преимуществам для антитела, которое называется в данном документе VRDN-2700.

Большее время полужизни VRDN-2700 (YTE) демонстрирует, что его можно использовать в традиционной п/к инъекции или в виде в/в инфузии, что требует меньшего количества и/или меньшей частоты сеансов лечения по сравнению с традиционными терапевтическими антителами IgG и обеспечивает превосходящие свойства по сравнению с другими Fc-мутантными версиями того же антитела (те же переменные области).

Пример 6: VRDN-1100 с мутациями YTE или YTE/C22S связывается с IGF-1R и ингибирует аутофосфорилирование IGF-1R. Связывание VRDN-1100 с мутациями YTE в Fc в тяжелой цепи (SEQ ID NO: 94) или мутацией C22S и мутациями YTE в Fc в тяжелой цепи (SEQ ID NO: 95) с IGF-1R оценивали в клеточном анализе связывания (клетки A549). Легкие цепи имеют последовательность SEQ ID NO: 93. Было обнаружено, что версия VRDN1100 с мутацией YTE в Fc связывается с клетками A549 с EC₅₀ 0,30 нм, а версия с мутацией C22S и мутацией YTE в Fc имеет EC₅₀ 0,36 нм. Антитела также оценивали в отношении их способности ингибировать аутофосфорилирование IGF-1R. Содержащий только YTE мутант имел IC₅₀ 0,40 нм, а мутации C22S плюс YTE имели IC₅₀ 0,37 нм. Таким образом, было обнаружено, что антитела способны как связываться с IGF-1R, так и ингибировать его аутофосфорилирование.

Пример 7: VRDN-1100 с мутацией C22S связывается с IGF-1R. Мутант VRDN-1100 с мутацией C22S в тяжелой цепи (SEQ ID NO: 96) и VL, содержащей

последовательность SEQ ID NO: 97, оценивали в отношении его связывания с IGF-1R в анализе методом поверхностного плазмонного резонанса. С помощью этого анализа было обнаружено, что антитело связывается с IGF-1R с k_a (1/Мс) $1,04 \times 10^5$, k_d (1/с) $2,18 \times 10^{-5}$ и K_D (М) $2,10 \times 10^{-10}$ при рН 7,4.

Каждый из этих примеров и вариантов осуществления, предложенных в данном документе, демонстрирует, что предложенные в данном документе антитела можно использовать для лечения ТЗГ и связанных с ним симптомов.

Все ссылки, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, запись в базе данных (например, последовательности Genbank или записи GeneID), патентная заявка или патент были явным образом и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. Заявители подразумевают, что это заявление о включении посредством ссылки согласно 37 C.F.R. §1.57(b)(1) относится ко всем отдельным публикациям, записям в базах данных (например, последовательностям Genbank или записям GeneID), патентным заявкам или патентам, которые все четко определены в соответствии с 37 C.F.R. §1.57(b)(2), даже если такое цитирование непосредственно не относится к целенаправленному заявлению о включении посредством ссылки. Включение целенаправленных заявлений о включении посредством ссылки, в случае наличия, в тексте заявки никоим образом не преуменьшает общее заявление о включении посредством ссылки. Цитирование в данном документе ссылок не подразумевает как признания того, что ссылка относится к предшествующему уровню техники, так и признания содержания или даты этих публикаций или документов.

Представленные варианты осуществления не ограничены по объему конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. В действительности, различные модификации в дополнение описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Подразумевается, что такие модификации входят в объем вариантов осуществления и любых пунктов прилагаемой формулы изобретения.

Представленное описание считается достаточным, чтобы специалист в данной области техники мог практически реализовать варианты осуществления. Различные модификации в дополнение проиллюстрированным и описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания и входят в объем настоящего изобретения и пунктов прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело для лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, причем антитело содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антитело содержит Fc-область с заменами M428L и N434S.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антитело содержит Fc-область с заменами M428L, N434S, M252Y, S254T и T256E.
4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антитело содержит Fc-область с заменами M252Y, S254T и T256E.
5. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 92.
6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 94.
7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой антитело содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 95.
8. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей антитело по любому из пп. 1-7.
9. Способ по п. 8, в котором фармацевтическую композицию вводят внутривенно.
10. Способ по п. 8, в котором фармацевтическую композицию вводят подкожно.
11. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) или ее симптома, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.
12. Способ уменьшения проптоза глаза у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.
13. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 2-4.
14. Способ снижения оценки клинической активности (CAS) эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.
15. Способ а) уменьшения проптоза по меньшей мере на 2 мм и б) снижения оценки клинической активности (CAS) у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.
16. Способ по любому из пп. 11-15, в котором проптоз уменьшается по меньшей мере на 2 мм.

17. Способ по любому из пп. 11-15, в котором проптоз уменьшается по меньшей мере на 3 мм.
18. Способ по любому из пп. 11-15, в котором проптоз уменьшается по меньшей мере на 4 мм.
19. Способ по любому из пп. 11-15, в котором оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается по меньшей мере на 2 балла.
20. Способ по любому из пп. 11-15, в котором оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до одного (1).
21. Способ по любому из пп. 11-15, в котором оценка клинической активности (CAS) субъекта уменьшается до нуля (0).
22. Способ лечения или уменьшения тяжести эндокринной офтальмопатии (ЭОП) у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7, причем лечение указанным антителом (i) уменьшает проптоз глаза по меньшей мере на 2 мм; (ii) не сопровождается поражением размером 2 мм или более другого (или парного глаза); и (iii) уменьшает CAS у указанного субъекта до единицы (1) или нуля (0).
23. Способ улучшения качества жизни субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП, также называемой офтальмопатией Грейвса/орбитопатией Грейвса), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.
24. Способ по п. 23, в котором качество жизни определяют с помощью оценки качества жизни при офтальмопатии Грейвса (GO-QoL) или любой из ее подшкал - зрительной функции или внешнего вида.
25. Способ по п. 23, в котором лечение приводит к улучшению, большему или равному 8 баллам по GO-QoL.
26. Способ по п. 23, в котором лечение приводит к улучшению по подшкале зрительной функции GO-QoL.
27. Способ по п. 23, в котором лечение приводит к улучшению по подшкале внешнего вида GO-QoL.
28. Способ лечения или уменьшения тяжести диплопии у субъекта с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.
29. Способ по п. 28, в котором диплопия представляет собой постоянную диплопию.
30. Способ по п. 28, в котором диплопия представляет собой непостоянную диплопию.
31. Способ по п. 28, в котором диплопия представляет собой промежуточную диплопию.
32. Способ по п. 28, в котором улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 20 недель после прекращения введения антитела.
33. Способ по п. 28, в котором улучшение состояния или уменьшение тяжести диплопии длится по меньшей мере 50 недель после прекращения введения антитела.

34. Способ по любому из пп. 8-33, в котором указанную фармацевтическую композицию вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 30 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг или около 30 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

35. Способ по любому из пп. 8-33, в котором указанную фармацевтическую композицию вводят в дозировке от около 10 мг/кг до около 20 мг/кг антитела в качестве первой дозы.

36. Способ по любому из пп. 8-33, в котором указанную фармацевтическую композицию вводят в дозировке от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 2 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 5 мг/кг до около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

37. Способ по любому из пп. 8-33, в котором указанную фармацевтическую композицию вводят в следующих количествах: около 10 мг/кг антитела в качестве первой дозы; и около 20 мг/кг антитела при последующих дозах.

38. Способ по п. 37, в котором указанные последующие дозы вводят раз в три недели, раз в четыре недели, раз в пять недель, раз в шесть недель, раз в семь недель или раз в восемь недель в течение по меньшей мере 21-52 недель или более.

39. Способ повышения интернализации IGF-1R на клетке, включающий приведение клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из пп. 1-7.

40. Способ по п. 39, в котором приведение в контакт включает введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.

41. Способ по п. 40, в котором субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

42. Способ ингибирования IGF-1-стимулируемого фосфорилирования рецепторов на клетке, включающий приведение клетки в контакт с фармацевтической композицией по любому из пп. 1-7.

43. Способ по п. 42, в котором приведение в контакт включает введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7.

44. Способ по п. 43, в котором субъект имеет или подвержен риску тиреоидного заболевания глаз (ТЗГ).

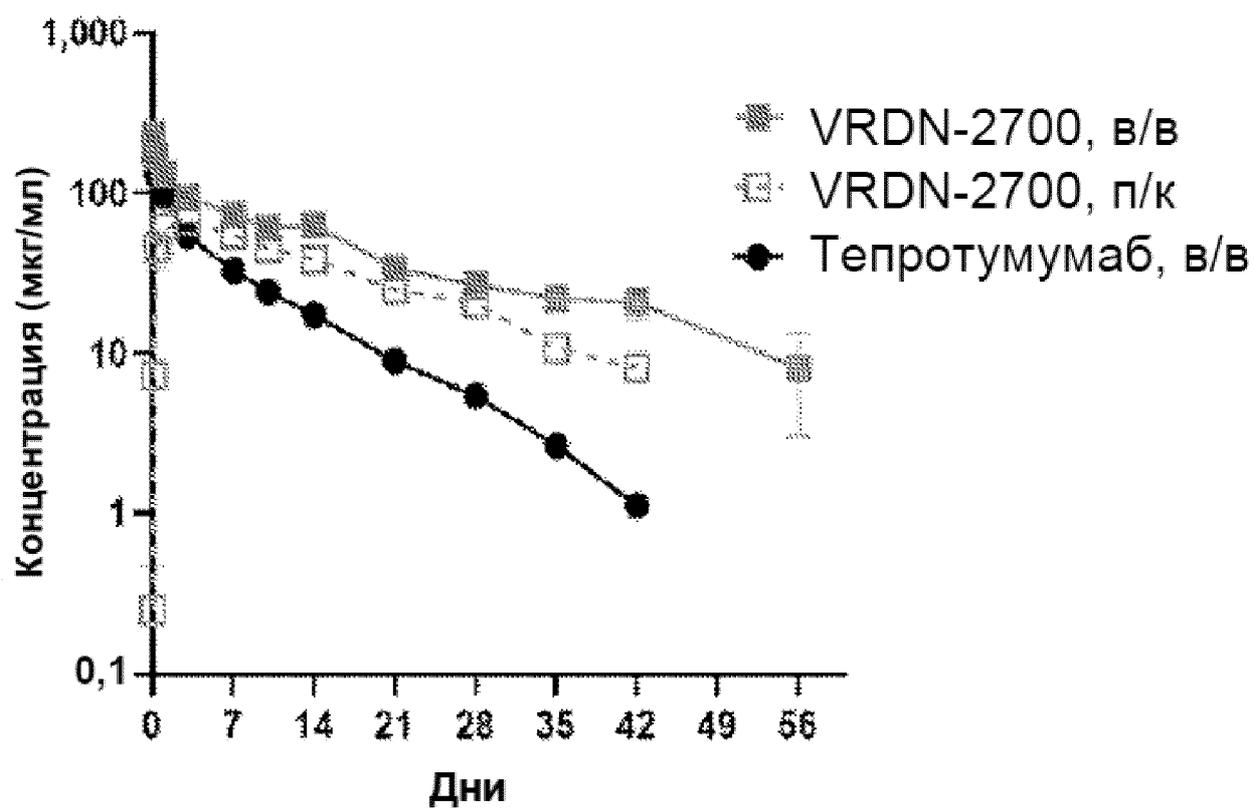
45. Способ по любому из пп. 42-44, в котором антитело имеет IC₅₀, меньшую или равную около 0,2 нМ, 0,15 нМ, 0,10 нМ, 0,09 нМ.

46. Способ лечения тиреоидного заболевания глаз у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-7, причем антитело имеет сывороточную концентрацию в организме субъекта, составляющую по меньшей мере или около 10 мкг/мл, или 20 мкг/мл, или 50 мкг/мл, 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, 95 мкг/мл, 100 мкг/мл или 105 мкг/мл по меньшей мере через 1, 2 или 3 недели после введения.

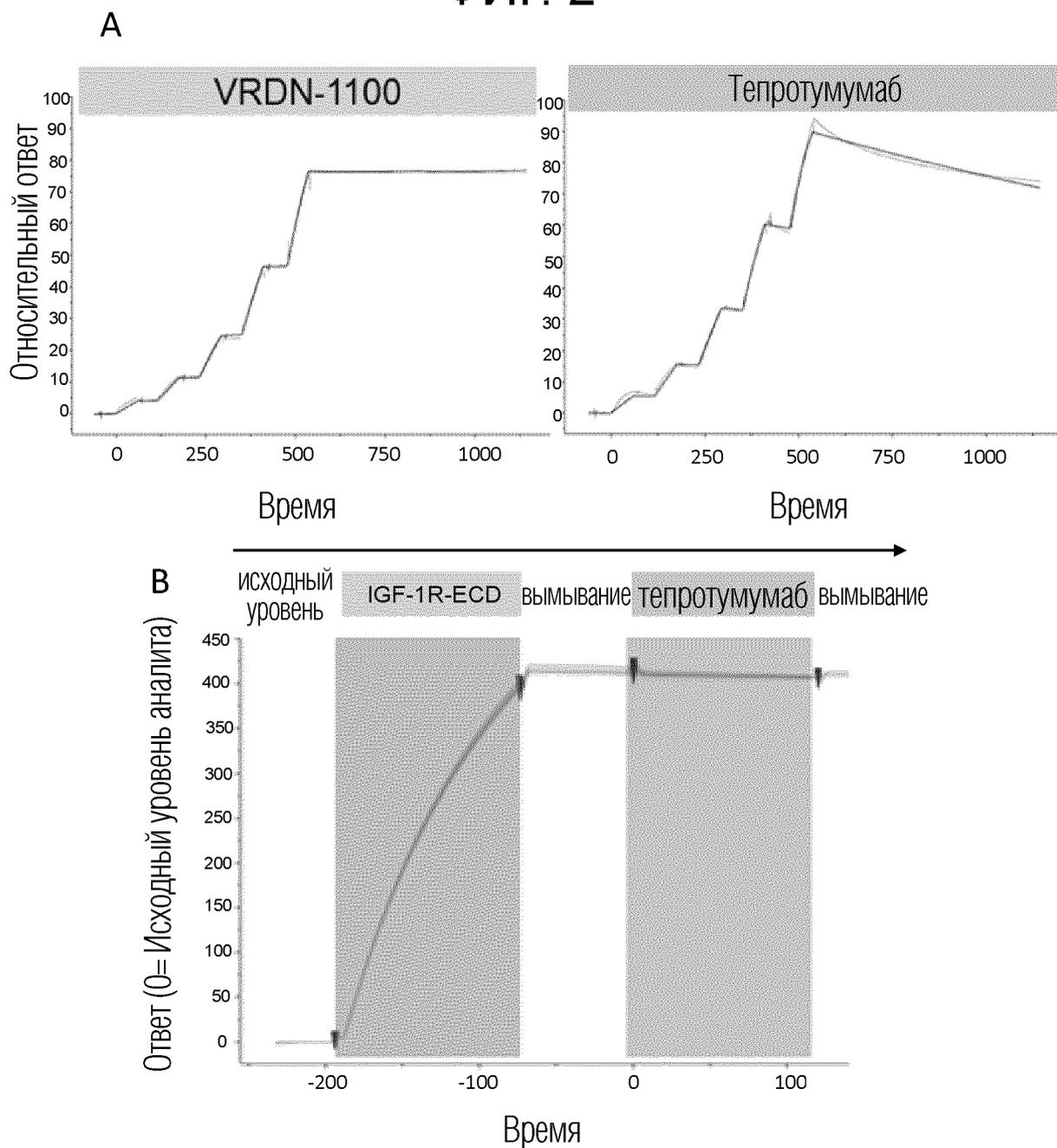
47. Способ по п. 46, в котором фармацевтическую композицию вводят внутривенно или подкожно.

Фиг. 1

VRDN-2700 и тепротумумаб
Концентрация в сыворотке ОЧП



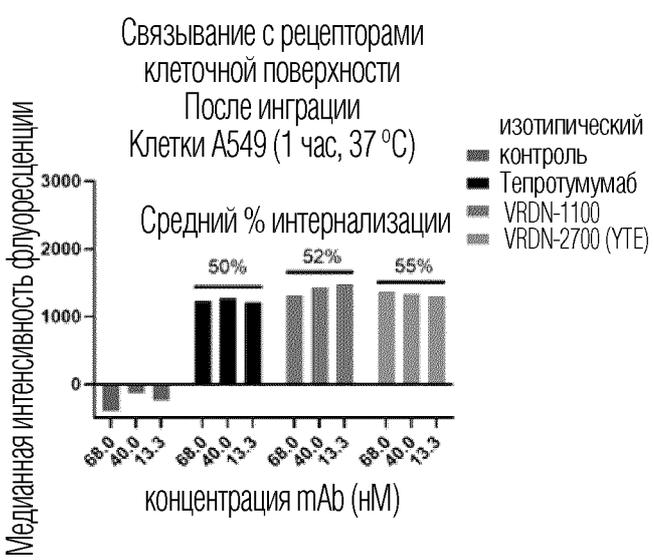
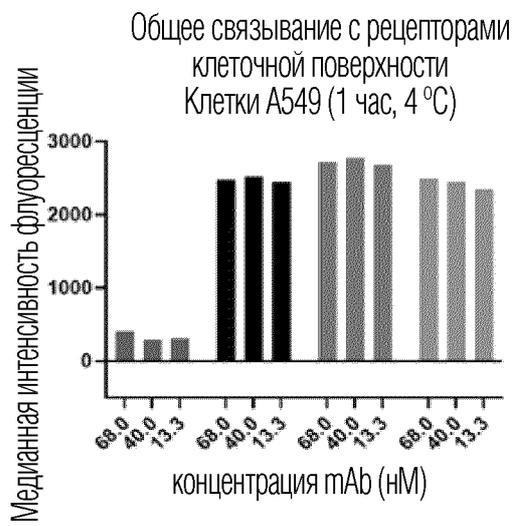
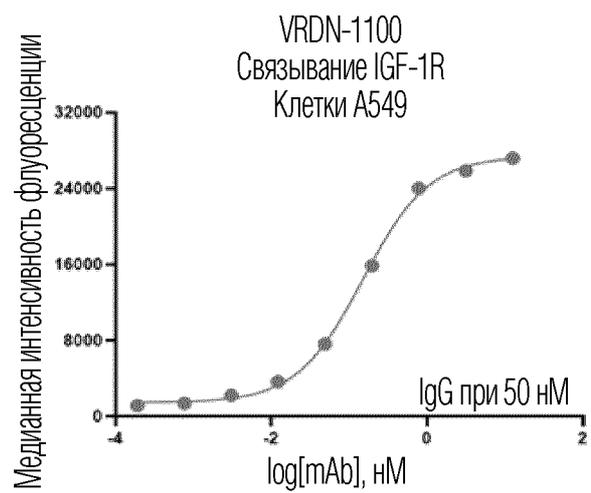
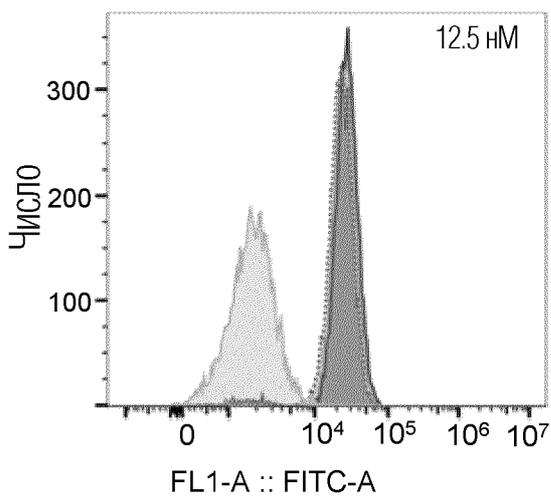
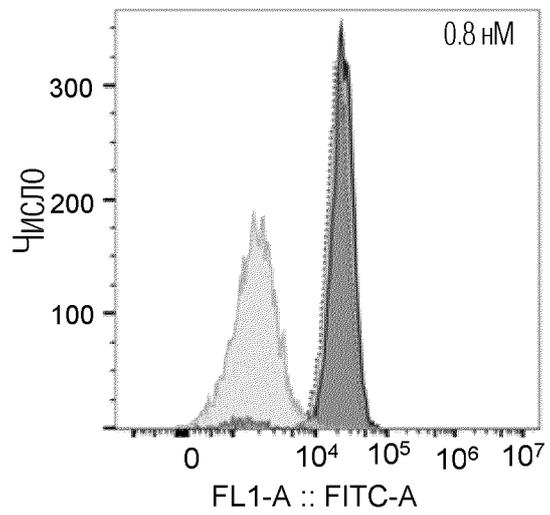
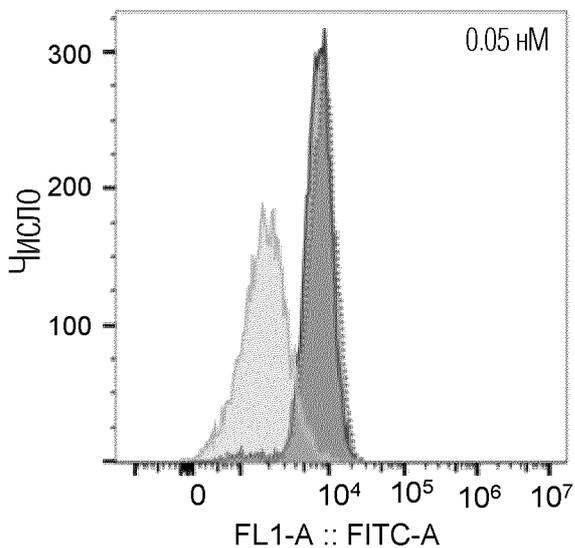
ФИГ. 2



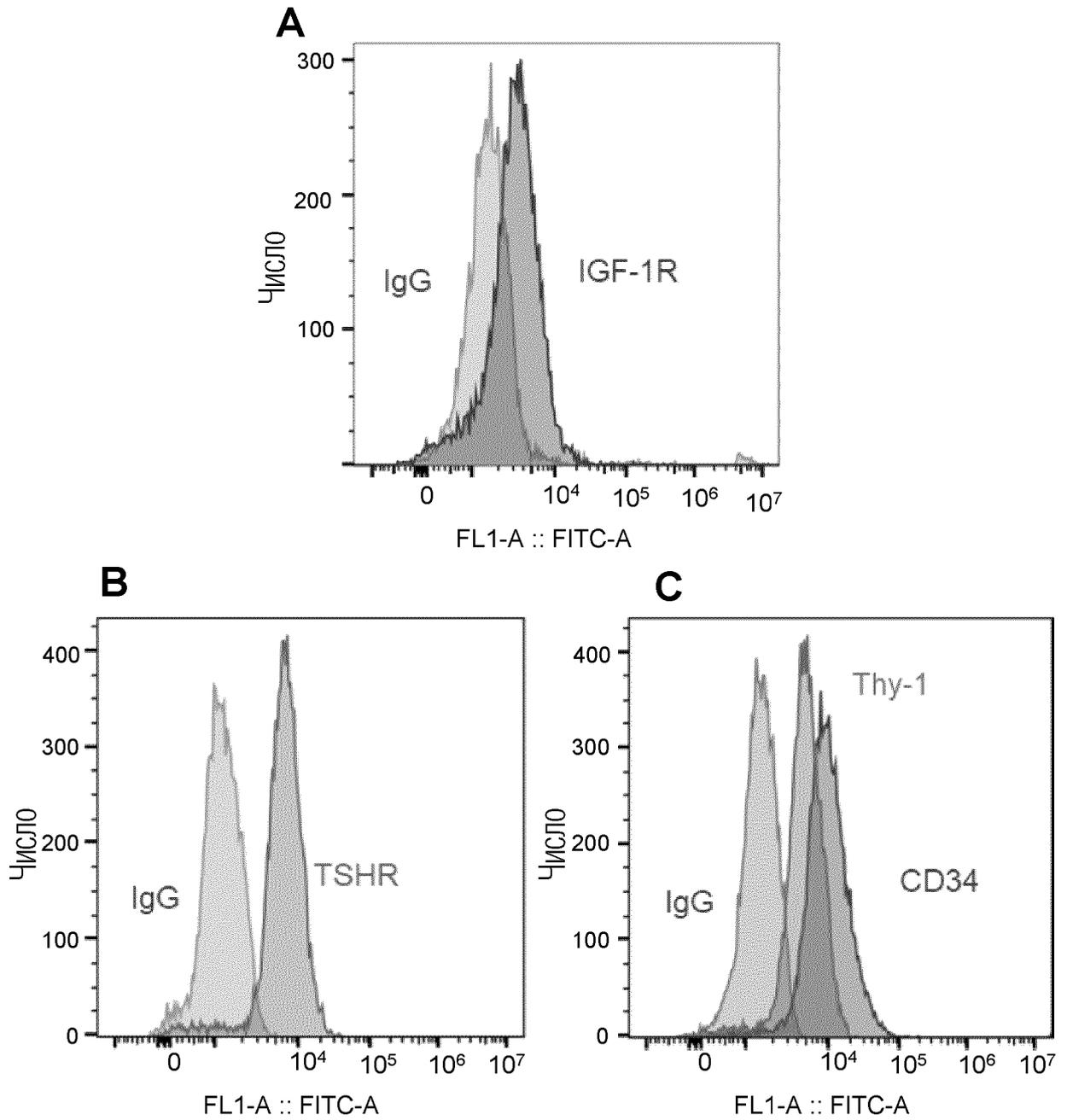
	Rmax	$k_a \text{Ms}^{-1}$	$k_D \text{s}^{-1}$	$K_D \text{ nM}$
VRDN-1100	118.1	8.8×10^4	5.1×10^{-5}	0.57
Тепротумумаб	109.7	1.8×10^5	3.9×10^{-4}	2.2

ФИГ. 3

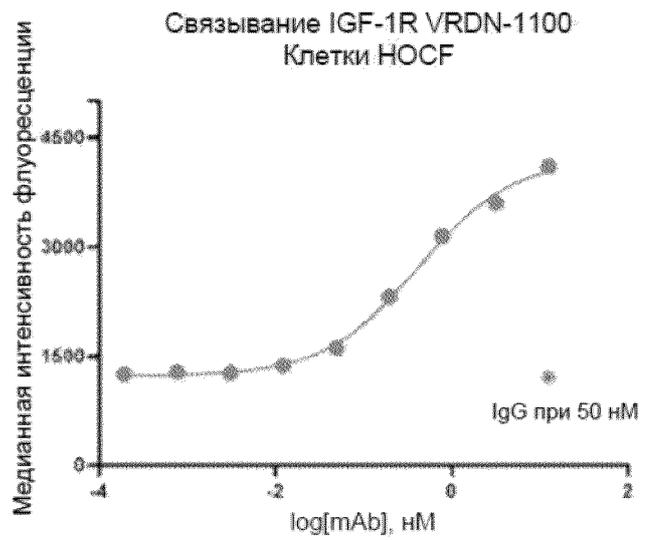
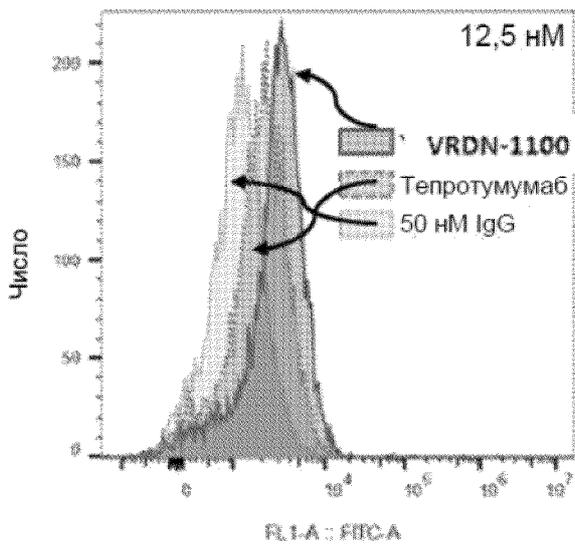
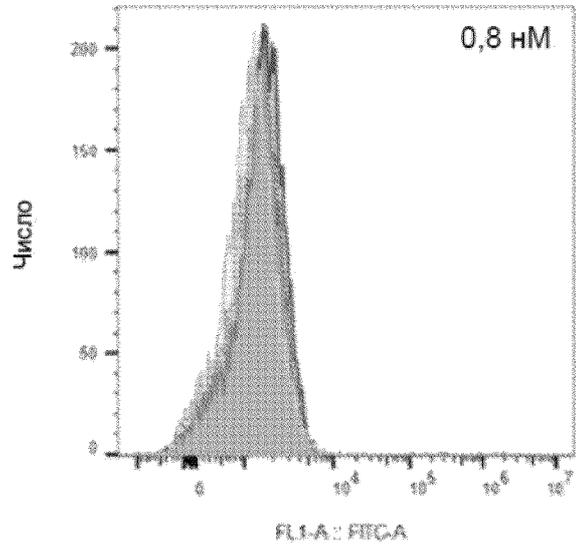
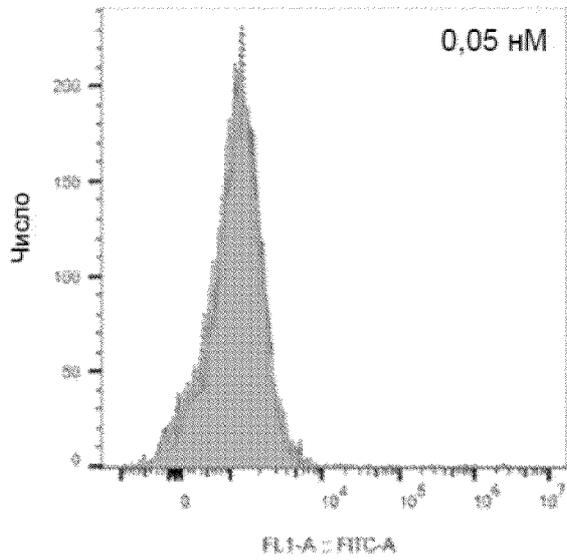
VRDN-1100
 Тепротумумаб
 50 нМ IgG



ФИГ. 4

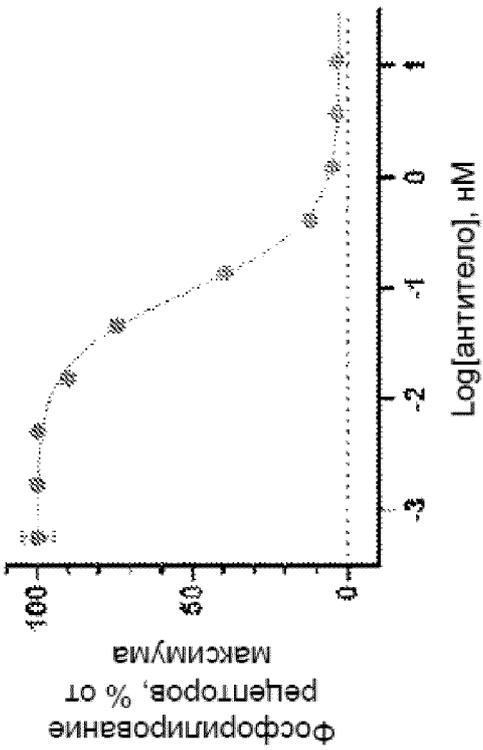


5/8
Фиг. 5



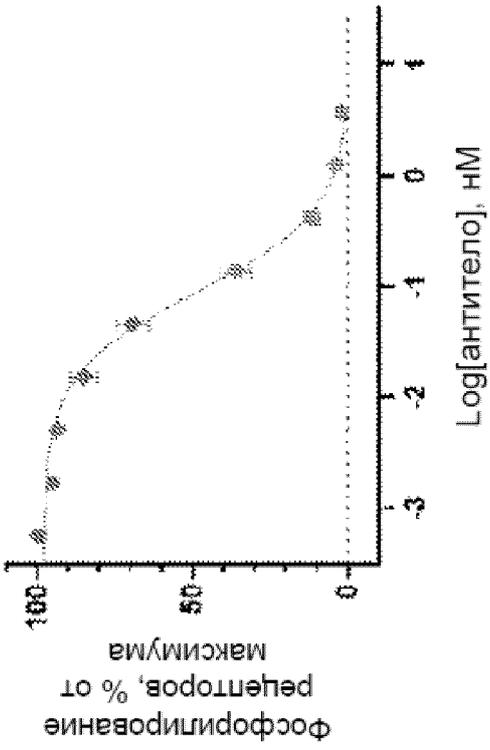
А

Антагонизм IGF-1R в A549
среднее по 2 независимым
экспериментам



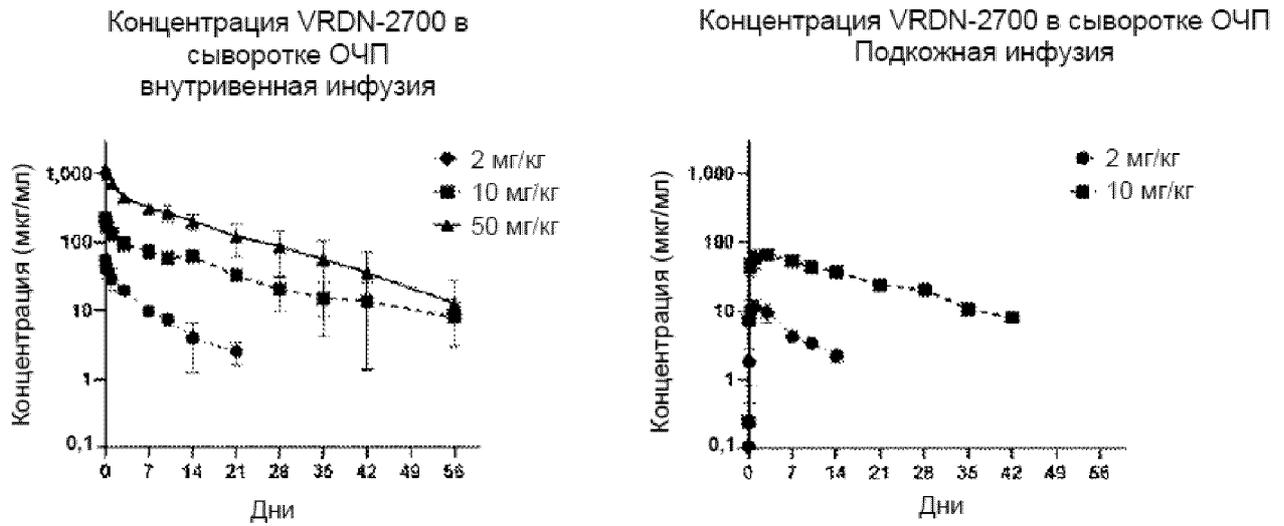
Б

Антагонизм IGF-1R в HOSF
среднее по 4 независимым экспериментам



Фиг. 6

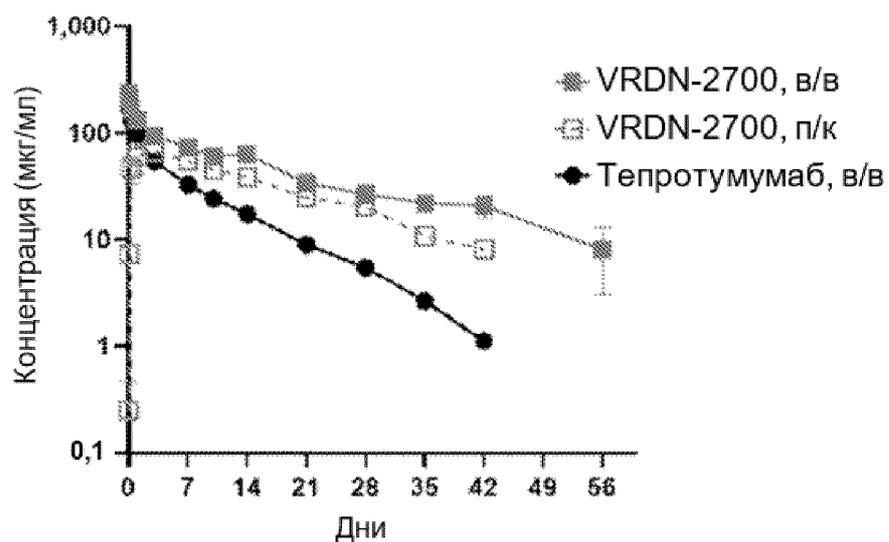
Фиг. 7



ПВ	Доза (мг/кг)	C_{max} (мкг/мл)	ППК _{инт} (мкг*день/мл)	$t_{1/2}$ (День)	Cl* (мл/день/кг)
в/в	2	57,7 ± 7,19	243 ± 45,8	5,87 ± 1,19	8,43 ± 1,55
	10	232 ± 3,27	2300 ± 312	14,4 ± 4,07	4,40 ± 0,570
	50	1230 ± 190	8670 ± 2840	9,23 ± 1,93	6,15 ± 1,76
п/к	2	11,2 ± 3,34	98,6 ± 21,9	6,21 ± 2,25	20,9 ± 4,32
	10	68,8 ± 11,0	1420 ± 62,4	12,6 ± 1,87	7,04 ± 0,307

Фиг. 8

VRDN-2700 и тепротумумаб
Концентрация в сыворотке ОЧП



Соединение	Доза и ПВ	ППК _{инт} (мкг*день/мл)	Относительная экспозиция	t _{1/2}
VRDN-2700 (УТЕ)	10 мг/кг, в/в	2300 ± 312	2,9X	14,4 ± 4,07
VRDN-2700 (УТЕ)	10 мг/кг, п/к	1420 ± 62,4	1,8X	12,6 ± 1,87
Тепротумумаб, в/в	10 мг/кг, в/в	779 ± 79,4	1,0X	6,35 ± 0,322